

N° d'enregistrement

au C.N.R.S. **A.O.1548**

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES

de PARIS

par

M. Mohammad-Reza NOURI-BIMORGH

pour obtenir

le grade de Docteur Es Sciences

Sujet de la Thèse:

ETUDES SUR LES CHLORO-EPOXYDES:

PREPARATION ET TRANSPOSITIONS

Soutenue le

Juin 1967

devant la Commission d'Examen

M. H. NORMANT,

Président

M. A. KIRRMANN

Mlle B. TCHOUBAR

M. P. DUHAMEL

}
Examineurs



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549028_0008

N° d'enregistrement
au C.N.R.S.

THESE DE DOCTORAT D'ETAT ES SCIENCES PHYSIQUES

présentée

A LA FACULTE DES SCIENCES

de PARIS

par

M. Mohammad-Reza NOURI-BIMORGHİ

pour obtenir

le grade de Docteur Es Sciences

Sujet de la Thèse:

ETUDES SUR LES CHLORO-EPOXYDES:

PREPARATION ET TRANSPOSITIONS

Soutenue le

Juin 1967

devant la Commission d'Examen

M. H. NORMANT,

Président

M. A. KIRRMANN

Mlle B. TCHOUBAR

M. P. DUHAMEL

)
)
)
)

Examineurs

A Monsieur le Professeur Albert KIRRMANN.

À mon regretté Père,

À ma Mère.

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie de l'Ecole Normale Supérieure.

Je prie Monsieur le Professeur A. KIRRMANN, qui a dirigé ce travail, d'accepter ici l'expression de ma sincère reconnaissance, pour les conseils qu'il n'a cessé de me prodiguer, et pour tout ce qu'il m'a appris, tant sur le plan scientifique que sur le plan humain.

J'exprime ma respectueuse gratitude à Monsieur le Professeur H. NORMANT, Membre de l'Institut, et à Mademoiselle B. TCHOUBAR, Directeur scientifique au C.N.R.S., pour avoir accepté de juger cette étude.

Je tiens à remercier Monsieur P. DUHAMEL, Maître de Conférences à la Faculté des Sciences de Rouen, de m'avoir initié à la recherche et d'avoir bien voulu faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie tous mes camarades de Laboratoire pour l'atmosphère agréable qu'ils ont su créer.

J'exprime mes remerciements à Mademoiselle MICHON pour l'enregistrement des spectres de R.M.N. et l'aide qu'elle m'a ainsi apportée.

Je remercie tout particulièrement Madame A. WAJZER pour l'aide qu'elle m'a apportée dans la réalisation pratique de ce texte.

Enfin, je remercie le Centre National de la Recherche Scientifique qui m'a permis, par son aide matérielle, de réaliser ce travail.

TABLE DES MATIERES

	Page
<u>INTRODUCTION</u>	IV
 <u>CHAPITRE I</u>	 1
<u>I. Préparation des cétones α-dichlorées</u>	2
1. Historique	2
2. Chloruration des cétones de formule $R-CH_2-CO-CH_3$	3
3. Réduction ménagée des esters α -dichlorés par les réactifs de Grignard	5
<u>II. Partie expérimentale</u>	8
 <u>CHAPITRE II</u>	 13
<u>I. Alcools α,α-dichlorés</u>	14
1. Historique et préparation	14
2. Preuves de structure	17
3. Propriétés	20
3.1. Stabilités thermiques	22
3.2. Action d'une amine	23
4. Préparation des esters des alcools α,α -dichlorés	28
4.2. Propriétés de ces esters	30
<u>II. Partie expérimentale</u>	34

CHAPITRE III. Synthèse des chloro-époxydes	51
1. Historique	52
2. Préparation	54
3. Preuves de structure	58
4. Stéréochimie des chloro-époxydes	59
5. Stabilité et isomérisation	62
<u>Partie expérimentale</u>	65
CHAPITRE IV	78
Propriétés des chloro-époxydes	79
1. Solvolysé	80
2. Ouverture du cycle par une amine	82
2.1. Préparation des aminocétones	84
2.2. Préparation des aminoaldéhydes	85
3. Action des réactifs chlorés sur les chloro-époxydes ..	88
4. Réduction de chloro-époxyde	90
<u>Partie expérimentale</u>	92 bis
CHAPITRE V	102
<u>A. Transposition des composés carbonylés α-aminés</u>	103
I. Transposition des α -aminoaldéhydes linéaires	103
II. Isomérisation d'aldéhydes α -aminés substitués	107
III. Isomérisation des α -aminocétones	110
<u>B. Partie expérimentale</u>	114

CHAPITRE VI	117
<u>A. Mécanismes de réaction</u>	118
1. Mécanisme de la transformation des alcools α, α -dichlorés en composés carbonylés	118
2. Mécanisme de la transposition des chloro-époxydes en composés carbonylés	123
3. Mécanisme de la transposition des composés carbonylés α -aminés	127
4. Mécanisme d'attaque nucléophile sur les chloro-époxydes.	133
<u>B. Partie expérimentale</u>	136
 CONCLUSION	 141
 <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	 144

INTRODUCTION

Une série de travaux antérieurs de notre laboratoire avait attiré l'attention sur un groupe de réactions anormales parmi les aldéhydes α -halogénés et plusieurs de leurs dérivés. Un fait particulièrement saillant a été la grande instabilité des α -amino-aldéhydes qui s'isomérisent spontanément en aminocétones. Les mêmes halo-aldéhydes permettaient le passage à des époxydes substitués réellement isolés ou seulement soupçonnés. De tels époxydes subissent également des transpositions.

Il nous a paru utile d'entreprendre une étude approfondie sur quelques types de ce groupe et sur les relations entre eux. Nous avons voulu particulièrement étudier les époxydes substitués et, parmi eux, surtout les chloro-époxydes qui étaient pratiquement inconnus. Nous avons donc mis au point une méthode générale de préparation de ces composés et étudié une série de leurs propriétés, leur isomérisation et l'action de quelques réactifs nucléophiles, parmi eux l'action des amines secondaires nous a permis d'obtenir des amino-aldéhydes malgré leur grande instabilité. Les conditions de ceux-ci ont été précisées.

Dans toutes ces expériences nous ne nous sommes pas limité à la localisation des fonctions à l'extrémité d'une chaîne (type aldéhydique), nous les avons étendues aux dérivés possédant les fonctions à l'intérieur de la chaîne (type cétonique) afin de comparer les deux séries.

Notre exposé commencera par deux chapitres préliminaires, qui décrivent l'obtention des matières premières utilisées, cétones α, α -dichlorées et alcools dichlorés, qui sont nouveaux pour la plus grande partie d'entre eux. La prépara-

tion des chloro-époxydes ainsi que leur isomérisation directe feront l'objet du chapitre 3.

L'action de différents réactifs sur ces chloro-époxydes sera exposée dans le chapitre 4.

Le chapitre 5 est consacré à une étude sur la transposition des composés carbonylés α -aminés (aminoaldéhydes et aminocétones).

Enfin, dans le chapitre 6, nous entreprendrons une discussion d'ensemble sur le mécanisme des réactions observées :

- . Transformation en composés carbonylés des alcools dichlorés d'une part, des chloro-époxydes d'autre part; attaque nucléophile sur le cycle époxydique; formation et transposition des composés carbonylés α -aminés.

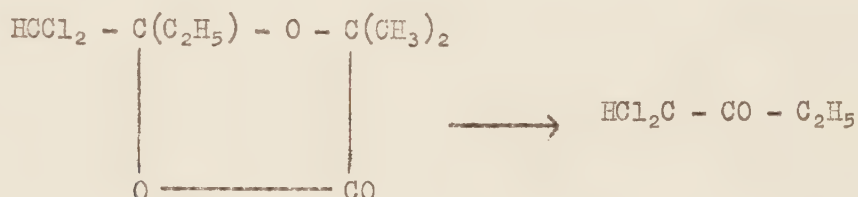
CHAPITRE I

•

I - PRÉPARATION DES CÉTONES α -DICHLOREES

1. HISTORIQUE

Les α -dichlorocétones de formule générale $R-CO-CHCl_2$ ont été préparées de différentes façons: E.E. BLAISE (1) a obtenu la dichlorométhyléthylcétone par hydrolyse d'un cycloacétal, lequel est préparé par action de l'iodure d'éthyl-zinc sur le chlorure d' α -dichloracétoxyisobutyryle.



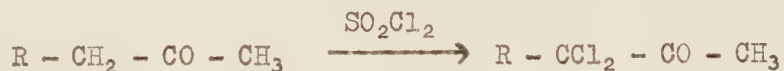
Dans les conditions de l'hydrolyse, il se formait la dichloro-1,3 butanone-2 due à la migration d'un atome de chlore en α' , et le rendement maximum en cétone normalement attendue ne dépasse pas 60 %. La fixation de l'acide hypochloreux (2), ainsi que celle de l'hypochlorite de méthyle (3) ou d'éthyle (4) sur les acétyléniques monosubstitués, est une autre méthode de synthèse de ces composés, mais avec des rendements moins bons que la précédente. La chloruration de méthyl-alkyl ou aryl-cétone, par le chlore (5, 6), ou au moyen de chlorure de sulfuryle (7) a été également tentée. Effectivement, dans ces cas, il se forme différentes cétones chlorées. La préparation des cétones dichlorées de formule $R-CCl_2-CO-CH_3$ pose moins de difficultés. FAVORSKY (8), fixant l'acide hypochloreux sur les acétyléniques bisubstitués, a préparé une série de ces composés. Parmi les autres méthodes, on peut citer la chloruration des méthyl-alkyl- ou arylcétones par le chlore (9) ou le chlorure de sulfuryle (7), qui a donné des rendements convenables.

En vue de la préparation des alcools α,α -dichlorés, nous avons préparé quelques cétones α,α -dichlorées qui sont indiquées dans le tableau 1.

Les cétones de formule $R-CCl_2-CO-CH_3$ sont préparées par la méthode de D.P. WYMAN et coll. (7). Quant à celles de formule $R-CO-CHCl_2$, nous avons choisi une méthode nouvelle qui semble très facile et rapide. En effet, nous avons trouvé que l'action des réactifs de Grignard sur les esters α -dichlorés à basse température fournit des cétones α, α -dichlorées avec des rendements satisfaisants, sans qu'il y ait production de cétones α, β -dichlorées comme nous l'avons déjà citée (1). Nous décrirons donc, dans ce qui suit, la préparation des dichlorocétones que nous avons utilisées comme matière première pour la synthèse des alcools α, α -dichlorés.

2. CHLORURATION DES CÉTONES DE FORMULE $R-CH_2-CO-CH_3$

D.P. WYMAN (7) a montré que le chlorure de sulfuryle est un bon agent pour la chloruration de cétones linéaires ou ramifiées. Il a obtenu, par addition de chlorure de sulfuryle (2 M) sur 1 M de dinéthylcétone ou de méthyléthylcétone, avec des rendements de l'ordre de 72 % et 48 %, le dichloro-1,1 propanone et la dichloro-3,3 butanone-2, respectivement. Reprenant cette méthode, nous avons préparé les dichlorocétones I à VI de cette manière (voir Tableau 1). L'addition de 2 M de SO_2Cl_2 à 1 M de cétone, fournit un mélange de cétones mono et dichlorées. La séparation de ces deux composés, dont la fraction de produit monochloré ne dépasse normalement pas 20 % (dosage par R.M.N.) est difficile par distillation. Nous avons purifié les cétones dichlorées par élimination des cétones monochlorées sous la forme d'aminocétones. On observe en effet que ces cétones dichlorées sont très peu attaquées par une amine secondaire à température ordinaire, alors que les monochlorocétones sont complètement transformées en aminocétones, ce qui facilite leur purification.



$R=C_2H_5, C_6H_5, C_5H_{11}$.

La structure de ces dichlorocétones a été vérifiée par leurs caractères spectraux et l'analyse élémentaire. La fréquence $\nu_{C=O}$ de leur spectre I.R. et les raies caractéristiques de leur spectre de R.M.N. étant en accord avec ces formules, sont présentées sur le tableau 1.

Tableau 1

N°	Composé carbonylé	E /mm Hg	I.R. cm^{-1} ±	R.M.N. δ ppm±		
			$\nu_{\text{C=O}}$	-CHCl ₂	-CO-CH ₃ -CCl ₂ -CH ₃	-CH ₂ CO -CH ₂ -CCl ₂
I	CH ₃ -CO-CHCl ₂	120/760	1740	5,83	2,40	-
II	C ₆ H ₅ -CO-CHCl ₂	141/14	{1712 et 1690	6,82	-	-
III	CH ₃ -CO-CCl ₂ -C ₂ H ₅	140/760	1738	-	2,46	2,23 b
IV	CH ₃ -CO-CCl ₂ -C ₅ H ₁₁	86/13	1735	-	2,44	2,22 a
V	CH ₃ -CO-CCl ₂ -C ₆ H ₅	68/0,01	{1750- 1735	-	2,27	-
VI	C ₆ H ₅ -CO-CCl ₂ -CH ₃	114/13	1682	-	2,26	-
VII	C ₂ H ₅ -CO-CHCl ₂	36/18	1736	5,95	-	2,85 b
VIII	C ₄ H ₉ -CO-CHCl ₂	70/14	1738	5,88	-	2,79 a
IX	C ₆ H ₅ -CCl ₂ -CO ₂ C ₂ H ₅	145/18	1755	-	-	-
X	C ₆ H ₅ -CHCl-CO ₂ C ₂ H ₅	79/0,05	{1755 et 1735	5,22	-	-

. Les spectres de R.M.N. ont été enregistrés à 60 MC sur un appareil VARIAN, modèle A. 62. Le solvant était le tétrachlorure de carbone. La référence interne est le tétraméthylsilane (TMS).

Les spectres infra-rouges ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer 221 à optique en chlorure de sodium. Le solvant utilisé est le tétrachlorure de carbone.

± : ± 2 cm^{-1} ; + : ± 0,03 ppm; a : un triplet; b : un quadruplet

Les rendements obtenus en cétones dichlorées par rapport aux cétones de départ sont de l'ordre de 40 à 60 % pour les cétones III, IV et VI, et 80-90 % pour V.

Les dichlorocétones I et II sont préparées à partir des cétones monochlorées correspondantes. La monochloroacétone est commerciale et elle est transformée en dichlorométhyl-méthylcétone par cette méthode avec un rendement de l'ordre de 70 %. Le chlorure de phénacyle est préparé avec un rendement presque quantitatif, à partir du chlorure de monochloroacétyle et le benzène dans les conditions de la réaction

de Friedel et Crafts, en présence de AlCl_3 . La chloruration par SO_2Cl_2 , fournit également quantitativement le dichlorométhylphénylcétone.

Il faut noter que les cétones dichlorées que nous avons obtenues par la méthode de D.P. WYMAN (7) ont bien la structure $\text{R-Cl}_2\text{-CO-CH}_3$ et non pas $\text{R-CH}_2\text{-CO-CHCl}_2$. Ceci est confirmé par leur spectre de R.M.N. qui présente l'existence d'un CH_3 qui donne une raie vers 2,40 ou 2,36 ppm alors que la raie -CO-CHCl_2 est située vers 5,80 ppm. D'autre part, en étudiant le multiplet de $\text{-CO-CCl}_2\text{-CH}_2\text{-R}$, on peut déduire, dans le cas le plus favorable, la cétone III par exemple, que les deux atomes de chlore ont bien substitué les hydrogènes du méthylène $\text{-CO-CH}_2\text{-R}$, car, dans ce cas, son spectre de R.M.N. ne possède qu'un quadruplet bien distinct et non pas un multiplet comme la cétone de départ.

3. RÉDUCTION MÉNAGÉE DES ESTERS α -DICHLORÉS PAR LES RÉACTIFS DE GRIGNARD

La bibliographie montre que les alcools α,α -dichlorés sont les produits essentiels que l'on obtient par action des réactifs de Grignard sur les esters α -dichlorés. Elle semble assez discrète en ce qui concerne la synthèse des α -dichlorocétones par cette méthode. M.A. AVY (9) a néanmoins séparé, comme sous-produit et avec un rendement de l'ordre de 10 %, de la dichlorométhyléthylcétone au cours de la préparation des alcools tertiaires dichlorés.

Nous avons démontré dans un cas (10) que, suivant les conditions opératoires, un ester α -dichloré fournit, par action des organomagnésiens, outre l'alcool α,α -dichloré tertiaire correspondant, deux autres composés carbonylés: l'ester monochloré par réduction parasite d'un atome de chlore, et la cétone α -gem-dichlorée par action ménagée sur la fonction ester.

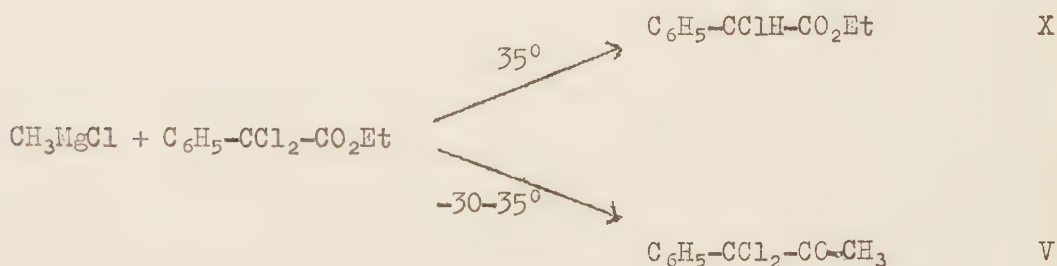
Les conditions de cette réaction ayant bien été précisées, nous avons trouvé cette méthode convenable pour la préparation de certaines cétones de formule R-CO-CHCl_2 , difficilement accessibles par d'autres méthodes.

Les esters α -dichlorés utilisés comme point de départ sont: le dichloracétate d'éthyle préparé par la méthode de M.A. AVY (9), et le dichlorophénylacétate d'éthyle obtenu par action de PCl_5 sur le benzoyl-formiate d'éthyle (11).

II. Action des organomagnésiens sur l' α -dichlorophénylacétate d'éthyle

L'addition d'1 M de chlorure de méthylmagnésium en solution dans l'éther sur 1,1 M d' α -dichlorophénylacétate d'éthyle, dans l'éther bouillant, ainsi que celle des chlorures d'éthyl et de n-propylmagnésium à froid (-5°), fournit presque quantitativement l'ester monochloré par réduction d'un atome de chlore: l' α -chlorophénylacétate d'éthyle.

La même addition du chlorure de méthylmagnésium sur cet ester, entre -30 et -35° C, fournit, avec un rendement de l'ordre de 70 %, la dichlorocétone attendue: la phényl-1 dichloro-1 propanone.



Cette cétone a été préparée également par chloruration de la phénylacétone commerciale au moyen de SO_2Cl_2 . Elle est très mal connue. Seul, A.V. WACEK et coll. (12) semblent avoir obtenu ce composé par action du chlore sur l' α -acétylmercapto α -phénylacétone, mais ils ne donnent aucune preuve de structure de leur produit.

Preuves de structures: La formule de l'ester X a été adoptée par l'analogie de ses spectres I.R. et de R.M.N. avec ceux d'un produit authentique et par l'analyse élémentaire qui est en accord avec une formule brute $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$.

La structure de la cétone V, étant préparée par les deux méthodes, est vérifiée par ses deux spectres I.R. et de R.M.N. et l'analyse élémentaire. La fréquence $\nu_{\text{C=O}}$ et les raies caractéristiques des deux composés IX et X sont reportées sur le tableau n°1.

2. Action des organomagnésiens sur le dichloracétate d'éthyle

L'addition des organomagnésiens des chlorures de méthyle, éthyle et n-butyle, sur l'ester dichloracétique a été effectuée de la même manière que dans le cas précédent. Toutefois, nous avons amélioré le rendement en cétones

dichlorées en effectuant la réaction à température beaucoup plus basse (-70° - -65° au lieu de -35° - -30°). Même à cette température, l'addition de chaque goutte de réactif de Grignard dans le ballon réactionnel provoque une vive réaction.

Le spectre I.R. du produit brut de la réaction ne possède pratiquement pas de bande d'absorption dans les régions d'absorption de l'hydroxyle, ce qui montre que la cétone formée dans ces conditions n'est pas attaquée par l'organo-magnésien, qui fournirait l'alcool α -dichloré tertiaire correspondant. Mais il présente une bande faible à 1750 cm^{-1} due à la présence de l'ester de départ.



Cette méthode nous a permis de préparer les cétones dichlorées I, VII et VIII qui sont présentées dans le tableau n^o1. La réduction en ester monochloré n'a pas été observée dans ce cas.

Preuves de structures: Les cétones I et VII sont bien connues et les points d'ébullition que nous avons trouvés sont les mêmes que ceux de la littérature. La dichloro-1,1 hexanone-2 distille à 70°C sous ¹⁴mm Hg (Littérature: $64\text{-}65^{\circ}$ sous 10 mm Hg). En outre, leur structure est déterminée par leurs spectres I.R. et de R.M.N.. Leurs fréquences $\nu_{\text{C=O}}$ ainsi que les raies essentielles de leurs spectres de R.M.N. sont indiquées sur le tableau n^o1.

4. DÉRIVÉS

Toutes les cétones α -dichlorées citées ci-dessus ont été réduites en alcools α -dichlorés secondaires ou tertiaires qui seront étudiés plus en détail dans le chapitre II.

II. PARTIE EXPERIMENTALE

1. DICHLOROPHENYLACÉTATE D'ÉTHYLE. $\text{Ph-CCl}_2\text{-CO}_2\text{Et}$

Le benzoylformiate d'éthyle a été préparé de différentes façons (14). Nous avons choisi la méthode de J. VENE (15) qui prend, comme agent oxydant SeO_2 ; le composé de départ est le D.L. mandelate d'éthyle, qui donne ainsi un rendement de 60 à 70 % en ester benzoylformique.

L'action de PCl_5 sur cet ester a été étudiée par CLAISEN (11) qui, après la réaction, distille les produits obtenus sous pression ordinaire. Reprenant cette méthode, nous n'avons jamais pu obtenir de l'ester dichloré pur. Un excès de PCl_5 , ou de l'ester de départ, n'a pas donné de résultats meilleurs. En effet, le composé final est un mélange, ou bien d'ester dichloré et d'ester de départ, ou d'ester dichloré et de PCl_5 . Dans les deux cas leur séparation diminue beaucoup le rendement. Quelques modifications dans cette méthode nous ont permis, non seulement la préparation de l'ester dichloré pur, mais aussi d'atteindre un rendement presque quantitatif. L'opération a été réalisée comme suit:

1 M (178 g) de phénylglyoxylate d'éthyle avec 1,1 M (230 g) de PCl_5 sont introduites dans un tricol de 500 cm^3 muni d'un agitateur puissant et d'un réfrigérant à reflux. Le ballon est chauffé doucement jusqu'au déclenchement de la réaction; ceci est observé par dégagement de gaz; le chauffage est alors arrêté et la réaction étant exothermique continue régulièrement. De temps en temps, elle devient violente; on refroidit alors le ballon par un bain d'eau glacée, tout en évitant un refroidissement prolongé qui arrête la réaction. Le dégagement de gaz s'arrête quand toute la quantité de PCl_5 est entrée en solution. On chauffe alors à reflux le mélange réactionnel pendant 15 mn. Le mélange reste tout le temps jaune. (Le mélange devient noirâtre si l'on chauffe longtemps et le rendement diminue considérablement). Il est ensuite doucement refroidi à 10°C , ce qui produit une recristallisation de PCl_5 mis en excès. (Toutes ces opérations durent au maximum 2 h.). Le liquide jaune est hydrolysé en le versant par petites portions dans l'eau à $40^\circ\text{--}60^\circ \text{C}$ que l'on refroidit

ensuite en ajoutant de la glace pilée. Après hydrolyse, la couche organique étant au fond est décantée, et la couche aqueuse est épuisée à l'éther (4 fois avec 200 cm³ d'éther, chaque fois). Les phases organique et étherée sont mélangées, lavées une fois à l'eau, neutralisées avec une solution de CO₃HNa à 10 %, et séchées sur SO₃Na anhydre. Après évaporation du solvant, on obtient par distillation 210 g d'ester dichloré et il n'y a absolument pas de formation de gou-dron. $E_{18} = 145^{\circ}$ Rdt.: 90 %

Analyse: C₁₀H₁₀O₂Cl₂ Calc. %: Cl 30,43 C 51,52 H 4,33 O 13,72
Tr. : 30,14 51,66 4,48 13,99

2. α , α -DICHLOROPHENYLACÉTONE. Ph-CCl₂-CO-CH₃

2- A À partir de l' α -dichlorophénylacétate d'éthyle et CH₃-Mg-Cl

0,22 M (52 g) de dichlorophénylacétate d'éthyle en solution dans 150 cm³ d'éther anhydre sont introduites dans un ballon à trois tubulures de 1 litre, muni d'un agitateur magnétique, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome. La solution est portée à - 35°. L'addition de 0,2 M de chlorure de méthylmagnésium en solution dans 300 cm³ d'éther a été effectuée goutte à goutte, de façon à maintenir la température du milieu réactionnel entre - 35 et - 30°. La réaction est très rapide et, à la fin de l'addition, le test de GILMAN (13) est tout de suite négatif. Le mélange réactionnel est versé dans une solution glacée de SO₄H₂ à 10 %. Les composés organiques sont extraits plusieurs fois à l'éther. La couche étherée est lavée à l'eau et séchée sur SO₄Na anhydre. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le spectre I.R. du produit brut ainsi obtenu ne présente pratiquement pas de bande d'absorption d'hydroxyle. Il possède une bande faible à 1755 cm⁻¹, due à l'ester de départ, et une bande large et intense entre 1750 - 1735 cm⁻¹. Ceci montre que, s'il y a formation d'alcool α -dichloré tertiaire, il existe en quantité très faible et nous ne l'avons pas recherché. La distillation de ce produit brut fournit 32 g de cétone α -dichlorée attendue. $E_{0,1} = 68^{\circ}$ Rdt.: 78 %

2- B Par chloruration de phénylacétone au moyen de SO₂Cl₂

1 M (134 g) de phénylacétone est introduite dans un tricol de 500 cm³ surmonté d'une ampoule à brome, d'un thermomètre, d'un agitateur et d'une sortie d'air.

L'addition de 2 M (270 g) de SO_2Cl_2 est effectuée entre 25 et 30° (à une température plus basse, la réaction n'a pas lieu et, si elle dépasse 35°, le rendement en cétone α -dichlorée diminue). L'addition achevée, le mélange réactionnel est laissé en contact pendant 1 heure; après, on distille les produits. L'ensemble des composés distillant entre 118 et 130° sous une pression de 15 mm Hg est rectifié. Il distille alors une faible quantité de cétone mono et dichlorée entre 115 et 124° sous 16 mm Hg, ensuite la température reste stable à 124° sous 14 mm Hg. On recueille alors 165 g de la cétone dichlorée V. Rdt.: 80 %. Le rendement est ainsi augmenté de 30 % par rapport à la même méthode, mais en deux étapes (10).

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_8\text{OCl}_2$ Calc. %: Cl 34,92 C 53,19 H 3,97 O 7,87
Tr. 34,55 53,44 4,02 8,08

3. α -CHLOROPHENYLACETATE D'ÉTHYLE $\text{Ph-CHCl-CO}_2\text{Et}$

Dans un appareil comme ci-dessus, où l'on remplace le thermomètre par un réfrigérant descendant surmonté d'un tube rempli de Cl_2Ca , sont placés 0,2 M de l'ester IX en solution dans 150 cm³ d'éther anhydre. L'addition de chlorure de méthylmagnésium (0,2 M) en solution dans 300 cm³ d'éther est effectuée de manière à maintenir la température du mélange à l'ébullition de l'éther. A la fin de l'addition, le ballon est chauffé à reflux de l'éther pendant 1 heure après traitement comme ci-dessus, on obtient un produit $E_{0,05} = 79^\circ$ qui se révèle comme étant le composé de la réduction d'un atome d'halogène. Cette réduction du chlore s'effectue même à froid (-5°) quand on choisit comme organomagnésien celui du chlorure d'éthyle ou de n-propyle. Dans tous les cas on obtient 1²-chlorophénylacétate d'éthyle. Rdt.: 75 à 90 %.

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Cl}$ Calc. %: Cl 17,65 C 60,90 H 5,30 O 16,12
Tr. 17,87 60,44 5,54 16,12

4. ACTION DES ORGANOMAGNÉSIENS SUR LE DICHLORACÉTATE D'ÉTHYLE

Le mode opératoire est le même que dans le cas précédent, mais avec des quantités plus grandes et à température plus basse. Ainsi, 1 M d'organomagnésien dans 750 cm³ d'éther est ajoutée goutte à goutte à 1,1 M de l'ester



en solution dans 500 cm³ d'éther , placés dans un ballon de 2 litres équipé comme ci-dessus. La température du milieu réactionnel est maintenue à -70 -65°. L'addition dure 3 h normalement et, dès la fin de l'addition, le test de Gilman est négatif. Après les traitements habituels, les cétones α -dichlorées obtenues sont distillées. Nous avons tenté cette réaction avec les chlorures de méthyle, d'éthyle, et de n-butylmagnésium, qui ont donné les résultats suivants:

$\text{CH}_3\text{-CO-CHCl}_2$ $E_{760} = 119\text{-}120$ Rdt.: 50 %

$\text{C}_2\text{H}_5\text{-CO-CHCl}_2$ $E_{760} = 138\text{-}139, 36/18$ Rdt.: 70 %

$\text{C}_4\text{H}_9\text{-CO-CHCl}_2$ $E_{15} = 70$ (Litt.: 64-6/10 Rdt.: 60 %

5. α,α -DICHLOROPROPIOPHENONE $\text{Ph-CO-CCl}_2\text{-CH}_3$

Cette dichlorocétone a été déjà préparée par action du chlore sur propiophénone (14). Nous avons choisi la méthode de D.P. WYMAN (7) qui nous semble plus facile. La mono-chloruration de la propiophénone ne présente pas de difficulté et elle se fait dans les conditions habituelles, comme dans les cas précédents. Mais la substitution du deuxième hydrogène est relativement difficile. Elle a été réalisée de la manière suivante:

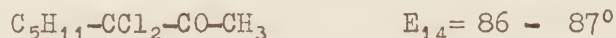
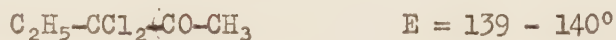
. Dans un ballon surmonté comme dans le cas précédent, est placé 1.M (134 g) de l' α -chloropropiophénone chauffé à 60°. L'addition de 1,1 M (148,5 g) de SO_2Cl_2 est effectuée doucement entre 60-70°. Le mélange est maintenu à cette température pendant 12 heures; au bout de ce temps, le dégagement de gaz acide est pratiquement arrêté. On distille alors l'ensemble des produits distillant entre 110-125° sous 16 mm Hg. Dans ces conditions il se forme très peu de produits lourds. Un spectre de R.M.N. de ce distillat montre l'existence de 30 % de cétone de départ. Le contact prolongé d'un excès de SO_2Cl_2 diminue le rendement global et n'améliore pas dans le mélange, le pourcentage du composé dichloré. D'autre part, leur séparation par distillation est impossible; c'est ainsi que nous avons éliminé la cétone monochlorée sous la forme d'une amino-cétone. Le distillat est alors dissous dans 500 cm³ d'alcool absolu auquel on ajoute à froid un excès de pipéridine. Le mélange est laissé en contact, pendant 24 heures, à température ambiante. L'alcool et l'excès d'amine sont chassés sous vide de 0,5 mm Hg à froid. Le chlorhydrate d'amine est filtré et un passage en milieu acide permet alors de séparer le composé non basique par extraction à l'éther.

La solution étherée est lavée deux fois à l'eau acidulée, séchée sur SO_4Na_2 anhydre, et distillée. On obtient alors 87 g d'un composé avec un point d'ébullition fixe. $E_{13} = 114^\circ$. On remarque que la cétone dichlorée a un point d'ébullition plus bas que la cétone monochlorée: $E_{13} = 122^\circ$. Si on ne tient pas compte des 30 % de monochlorocétone qui n'ont pas réagi, le rendement est de l'ordre de 60 %.

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_8\text{OCl}_2$ Calc. %: Cl 34,92 C 53,19 H 3,97 O 7,87
Tr. 34,63 52,98 4,06 7,68

6. DICHLORO-3,3 PETANONE-2 ET OCTANONE-2

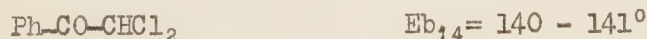
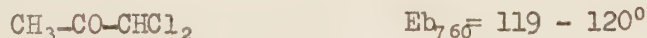
Ces deux composés ont été préparés dans les conditions qui sont signalées dans la littérature (7), par chloruration de la pentanone-2 et de l'octanone-2 commerciales. Ici on obtient surtout un mélange de cétones mono- et dichlorées dont la première est éliminée de la même façon que la précédente, par action de l'amine à froid.



Les aminocétones obtenues dans ces réactions ont été utilisées pour l'étude de la transposition des aminocétones.

7. CHL-DICHLORACÉTONE et DICHLORACÉTOPHÉNONE

Ces deux composés ont été préparés dans les mêmes conditions que pour les expériences précédentes, à partir de monochloracétone et monochloracétophénone. La chloruration par SO_2Cl_2 est très facile, avec des rendements presque quantitatifs. La dichloro-1,1 propanone est également préparée par la méthode déjà décrite, à partir de l'ester dichloracétique et $\text{CH}_3\text{Mg-Cl}$, et la dichloracétophénone, par condensation du chlorure de dichloracétyl sur le benzène, dans les conditions de la réaction de Friedel et Crafts.



CHAPITRE II

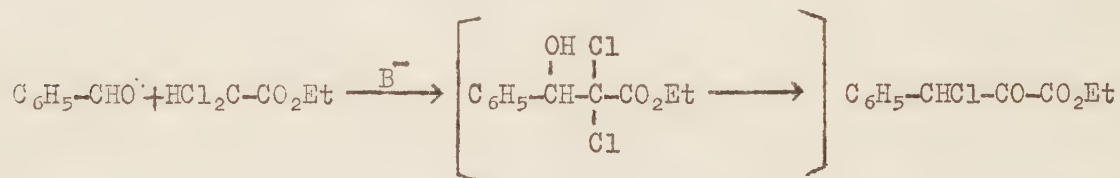
•

I - ALCOOLS α,α -DICHLORES

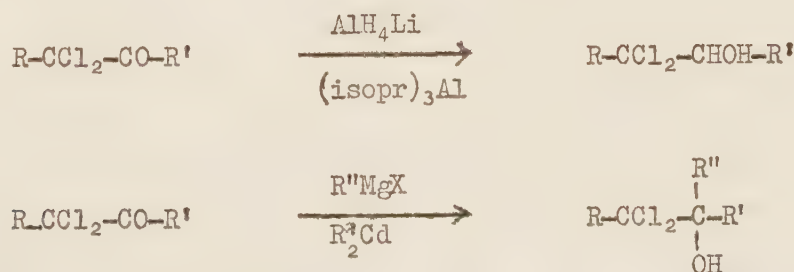
1. HISTORIQUE ET PREPARATION

La bibliographie fournit une abondante documentation sur la synthèse des alcools α,α -dichlorés primaires $R-CCl_2-CH_2OH$, secondaires $R-CCl_2-CHOH-R'$, et surtout tertiaires $R-CCl_2-COH(R'R'')$.

Quelques méthodes sont peu utilisées, comme la fixation de l'acide hypochloreux sur un chlorure vinylique (16, 17), ou la condensation du dichloracétate d'éthyle sur un aldéhyde, dans les conditions de la réaction de Darzens (18, 19) qui n'a pas permis l'isolement de l'alcool α,α -dichloré initialement formé, mais seulement du composé résultant de sa transformation.



Ces alcools ont surtout été préparés à partir des composés carbonylés α,α -dichlorés qui sont, en général, soit réduits par les hydrures métalliques ou les alcoolates d'aluminium (méthode de Verley), ou bien condensés avec les organo-métalliques.



Nous donnons un aperçu de l'ensemble de ces modes de préparation avec

les composés de départ et finaux dans le tableau n°2

Tableau 2

Principaux alcools α,α -dichlorés déjà connus et leur préparation

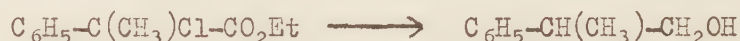
Composés carbonylés α,α -dichlorés	Réactifs	Alcools α,α -dichlorés	Rdt. %	Réf.	Type
$\text{CHCl}_2\text{-CHO}$	$(\text{EtO})_3\text{Al}$	$\text{HCCl}_2\text{-CH}_2\text{OH}$		29	Primaire
$\text{CH}_3\text{-CCl}_2\text{-CHO}$	LiAlH_4	$\text{CH}_3\text{-CCl}_2\text{-CH}_2\text{OH}$	64	30	
$\text{CHCl}_2\text{-CO-CH}_3$	$(\text{EtO})_3\text{Al}$	$\text{HCCl}_2\text{-CH}_2\text{OH-CH}_3$	45	31	
$\text{CHCl}_2\text{-CO-CH}_3$	Levure	$\text{HCCl}_2\text{-CHOH-CH}_3$	54	32	
$\text{CHCl}_2\text{-CO-C}_6\text{H}_5$	$(\text{Isopr.})_3\text{Al}$	$\text{HCCl}_2\text{-CHOH-C}_6\text{H}_5$	80	5	
$\text{CHCl}_2\text{-CO-C}_6\text{H}_5$	LiAlH_4	$\text{HCCl}_2\text{-CHOH-C}_6\text{H}_5$	85	33	
$\text{HCCl}_2\text{-CHO}$	CH_3MgBr	$\text{HCCl}_2\text{-CHOH-CH}_3$	57	34	Secondaire
$\text{HCCl}_2\text{-CHO}$	$(\text{CH}_3)_2\text{Cd}$	$\text{HCCl}_2\text{-CHOH-CH}_3$	45	35	
$\text{HCCl}_2\text{-CHO}$	CH_3MgI	$\text{HCCl}_2\text{-CHOH-CH}_3$		34	
$\text{HCCl}_2\text{-CHO}$	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{Cd}$	$\text{HCCl}_2\text{-CHOH-C}_2\text{H}_5$	45	35	
$\text{C}_2\text{H}_5\text{-CCl}_2\text{-CHO}$	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{Cd}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{-CCl}_2\text{-CHOH-C}_2\text{H}_5$	28	35	
$\text{HCCl}_2\text{-CHO}$	$(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{Cd}$	$\text{HCCl}_2\text{-CHOH-C}_3\text{H}_7$	35	35	
$\text{HCCl}_2\text{-CHO}$	$(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{Cd}$	$\text{HCCl}_2\text{-CHOH-C}_4\text{H}_9$	65	35	
$\text{HCCl}_2\text{-CHO}$	$(\text{C}_6\text{H}_{13})_2\text{Cd}$	$\text{HCCl}_2\text{-CHOH-C}_6\text{H}_{13}$	42	35	
$\text{HCCl}_2\text{-CHO}$	$(\text{C}_7\text{H}_{15})_2\text{Cd}$	$\text{HCCl}_2\text{-CHOH-C}_7\text{H}_{15}$	44	35	
$\text{HCCl}_2\text{-CHO}$	$(\text{C}_8\text{H}_{17})_2\text{Cd}$	$\text{HCCl}_2\text{-CHOH-C}_8\text{H}_{17}$	36	35	
$\text{HCCl}_2\text{-CO-CH}_3$	C_3MgBr	$\text{HCCl}_2\text{-COH(CH}_3)_2$		24	Tertiaire
$\text{HCCl}_2\text{-CO-CH}_3$	$(\text{CH}_3)_2\text{Cd}$	$\text{HCCl}_2\text{-COH(CH}_3)_2$	44	35	
$\text{HCCl}_2\text{-CO}_2\text{Et}$	CH_3MgBr	"	74	25	
$\text{HCCl}_2\text{-CO}_2\text{Et}$	CH_3MgI	"	63	36	
$\text{HCCl}_2\text{-CO}_2\text{Et}$	$\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$	$\text{HCCl}_2\text{-COH(C}_2\text{H}_5)_2$	70	26	
$\text{HCCl}_2\text{-CO}_2\text{Et}$	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-MgBr}$	$\text{HCCl}_2\text{-COH(C}_6\text{H}_5)_2$	15	26	
$\text{HCCl}_2\text{-CO}_2\text{Me}$	CH_3MgBr	$\text{HCCl}_2\text{-COH(CH}_3)_2$		25	

Nous avons repris la préparation d'une série d'alcools α,α -dichlorés au moyen des méthodes signalées. Parmi les 16 exemples obtenus, dont neuf sont secondaires et six tertiaires, six étaient déjà connus.

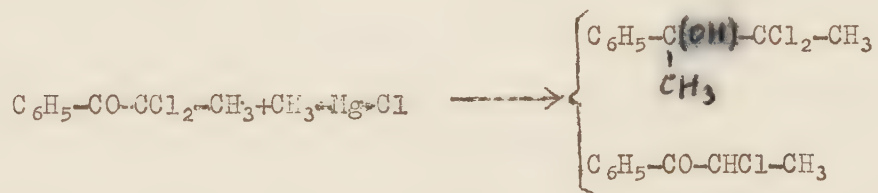
Leurs préparations sont décrites dans la partie expérimentale.

L'une des meilleures méthodes a été la réduction par l'aluminohydruure de lithium. Avec les cétones, elle donne les alcools α,α -dichlorés secondaires. On obtient ainsi d'excellents rendements, meilleurs que par l'isopropylate d'aluminium, utilisé par plusieurs auteurs. La méthode est également préférable à la réaction des organomagnésiens ou cadmiens sur les aldéhydes dichlorés.

On pouvait craindre que le réducteur attaque l'halogène en même temps que le carbonyle. En fait, il suffit d'opérer à basse température, vers -5° , pour que la réaction soit sélective. C'est vrai également dans l'exemple du phényldichloracétate d'éthyle 2₁. C'est assez remarquable puisque le phénylpropionate α -chloré subit, dans les mêmes conditions, une réduction totale du chlore (20)



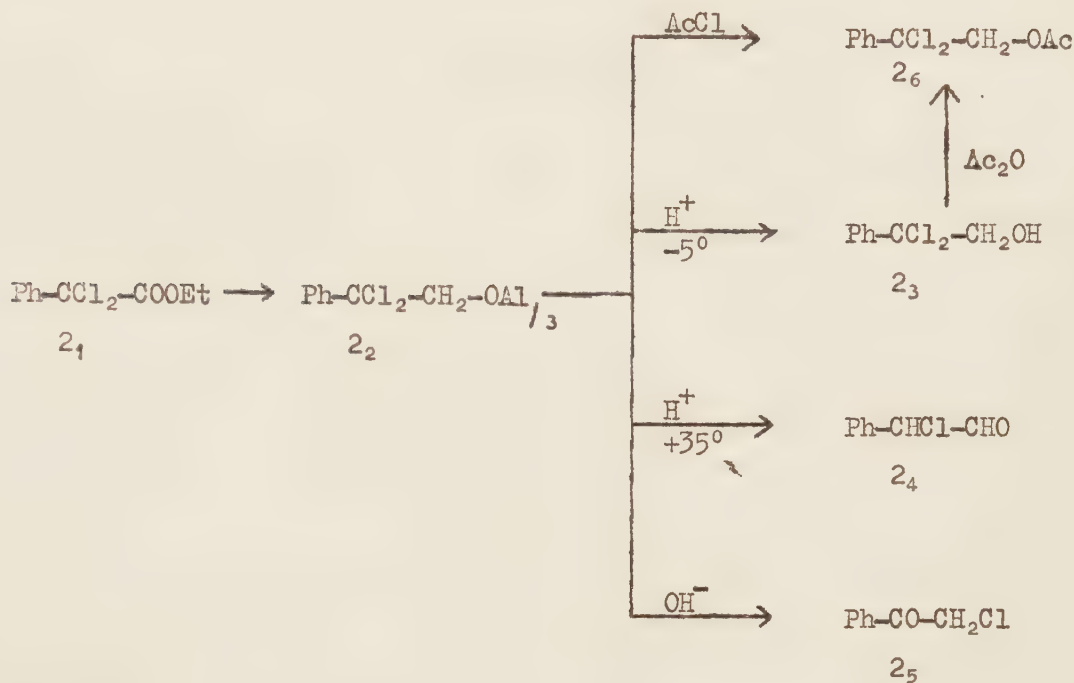
Une réduction analogue peut s'effectuer dans la réaction d'un magnésien sur une cétone dichlorée, où l'un des halogènes se trouve attaqué.



La réduction d'un ester par l'aluminohydruure de lithium a conduit à une complication dans le cas du phényldichloracétate d'éthyle 2₁. Il est nécessaire, dans cet exemple, de réaliser à -5° l'hydrolyse acide de l'alcoolate d'aluminium 2₂, produit primaire de la réduction. On obtient alors l'alcool 2₃ avec un rendement de 85 %. Mais, à l'ébullition de l'éther, la même hydrolyse acide conduit à une élimination spontanée d'HCl avec isomérisation en aldéhyde chloré 2₄. L'hydrolyse basique produit, même à froid, une réaction parasite comparable, mais avec formation d'une chlorocétone 2₅.

1111
1111

L'identification des deux dérivés carbonylés chlorés a été réalisée par la comparaison avec les produits authentiques déjà connus, grâce aux spectres I.R. et R.M.N. et à la chromatographie gazeuse.



La réalité de l'alcoolate d'aluminium 2_2 intermédiaire est confirmée par l'action du chlorure d'acétyle avant l'hydrolyse. On obtient quantitativement l'ester acétique 2_6 , identique à celui que forme l'alcool 2_3 sous l'action de l'anhydride acétique. La formation des deux dérivés carbonylés sera étudiée au chapitre III.

2. PREUVES DE STRUCTURE DES ALCOOLS α,α -DICHLORES

La structure des alcools α,α -dichlorés que nous avons préparés a été vérifiée par l'analyse élémentaire et surtout par l'interprétation de leurs spectres I.R. et de R.M.N. L'absence d'une bande dans la région de l'absorption du carbonyle et l'apparition de nouvelles bandes dans la région d'absorption du groupement hydroxyle de leur spectre I.R., montrent la réduction totale de la fonction carbonylée, ce qui est confirmé par les spectres de R.M.N. dont l'ensemble des raies correspond à la structure proposée.

Les propriétés physiques de ces alcools sont indiquées sur les tableaux n^{os} 3 et 4.

Tableau 3

Les alcools α,α -dichlorés

N ^o	Formule	Prép.	Rdt.	Ref.	F	Eb/mmHg	I.R. (OH) cm ⁻¹
1	$C_6H_5-CCl_2-CH_2OH$	A	85	81	39° 40°		3590; 3390-3450
2	$C_6H_5-CCl_2-CD_2OH$	A'		82	40°		.
3	$C_6H_5-CHOH-CHCl_2$	B	95	10	54°		3575; 3430-3480
4	$C_6H_5-CCl_2-CHOH-CH_3$	B	80	10	32- 33°		3580; 3430-3480
5	$C_6H_5-CHOH-CCl_2-CH_3$	B	77			99°/0,2	3583; 3430-3500
6	$C_6H_5-CHOH-CClBr-C_6H_5$	B	60	10	58- 60°		3570; 3430-3480
7	$C_6H_5-COH(CH_3)-CHCl_2$	B	85	10		94°/0,05	3575; 3430-3480
8	$C_6H_5-CCl_2-COH(CH_3)_2$	B	75				
		D	50	10	65°		3580; 3430-3480
		E	40				
9	$C_6H_5-COH(CH_3)-CCl_2-CH_3$	C	9			85°/0,25	3583; 3460-3510
10	$CH_3-CHOH-CHCl_2$	B	65			148/760	3580; 3440-3500
11	$C_2H_5-CHOH-CHCl_2$	B	87			56/14	3575; 3360-3450
12	$C_4H_9-CHOH-CHCl_2$	B	85			90/14	3590; 3400-3490
13	$C_2H_5-CCl_2-CHOH-CH_3$	B	80			63-4/12	3590; 3430-3500
14	$C_5H_{11}-CCl_2-CHOH-CH_3$	B	82			105/12	3590; 3400-3480
15	$(CH_3)_2COH-CHCl_2$	C	74	10		40/14	3570
16	$(C_2H_5)_2COH-CHCl_2$	C	70	10		71/15	3580; 3460-3490

A: par réduction de l'ester correspondant avec AlH_4Li

A': " " " " " " AlD_4Li

B :: " " " la cétone " " AlH_4Li

C : " action d'un organomagnésien sur un ester

D : " " " " sur une cétone

E : " " " organocadrien sur un ester

Tableau 4

Spectres de R.M.N. des alcools α,α -dichlorés

N°	Formule	R.M.N. δ : ppm (J_{A-B} c.p.s.)					
		a^{**}	b ou b'	c	d	e	f
1	$C_6H_5-CCl_2-CH_2-OH$ b c a	2,65	7,81-7,23	4,07			
2	$C_6H_5-CCl_2-CD_2OH$	3,88	7,76-7,10				
4	$C_6H_5-CCl_2-CHOH-CH_3$ d	3,07	7,77-7,10	4,18(6)	1,14(6)		
5	$C_6H_5-CHOH-CCl_2-CH_3$	3,63	7,50-7,05	4,77	1,88		
7	$C_6H_5-CHOH-CHCl_2$ e CH ₃ f	3,00	7,53-7,07			5,78	1,66
3	$C_6H_5-CHOH-CHCl_2$	3,23	7,28	4,80(5,5)		5,66	
9	$C_6H_5-CHOH-CCl_2-CH_3$ CH ₃	2,80	7,70-7,04		1,88		1,83
8	$C_6H_5-CCl_2-CHOH(CH_3)_2$	2,35	7,86-7,10		1,33		
6	$C_6H_5-CHOH-CClBr-CH_3$	3,10	7,66-6,80	5,08			
10	$CH_3-CHOH-CHCl_2$ d	3,95		4,07	1,33(6)	5,66(4)	
11	$C_2H_5-CHOH-CHCl_2$ b'	3,70	1,71-1,00	3,85		5,71(4)	
12	$C_4H_9-CHOH-CHCl_2$	3,93	2,00-0,91	4,00		5,68(4)	
13	$C_2H_5-CCl_2-CHOH-CH_3$	3,43	2,25-1,20	3,95(6)	1,41(6)		
14	$C_5H_4-CCl_2-CHOH-CH_3$	3,13	2,18-0,91	3,95(6)	1,41(6)		
15	$(CH_3)_2C-OH-CHCl_2$	3,07			1,38	5,57	
16	$(C_2H_5)_2C-OH-CHCl_2$	2,17	1,77-0,91			5,80	

* N° : correspondant au tableau n°3

** : déplacé par l'addition d'une goutte de CF_3CO_2H

2.1 - Spectre infra-rouge (I.R.)

Les bandes caractéristiques de ces alcools α,α -dichlorés sont celles de l'absorption du groupement hydroxyle entre 3400 et 3600 cm^{-1} . En effet, leur spectre I.R. possède en solution à environ 15 % dans CCl_4 , une bande d'association entre 3580 et 3380 cm^{-1} , qui disparaît par dilution, et une bande fine à $3580 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$, dont l'intensité augmente par dilution. On sait qu'un OH libre se manifeste par une bande vers 3625 cm^{-1} . La bande vers 3580 cm^{-1} , pourrait être attribuée à un O-H relâché par une liaison hydrogène interne ou par chélation (21). Mais, dans les alcools α,α -dichlorés, la bande à $3580 \pm 10 \text{ cm}^{-1}$ pourrait être due à un O-H relâché par une liaison interne fragile qui peut, par concentration, s'ouvrir pour former la bande d'association.

2.2 - Spectre de R.M.N.

La raie δ environ de $3,50 \pm 0,80 \text{ ppm}$ est due au proton de l'hydroxyle. Sa nature est mise en évidence par son déplacement en présence d'une goutte d'acide trifluoracétique. Ce proton est parfois couplé dans les alcools non tertiaires. Le noyau benzénique, dans la série arylaliphatique, donne une raie ou des multiplets, selon l'environnement électronique.

3. PROPRIÉTÉS DES ALCOOLS α,α -DICHLORES

La bibliographie, qui fournit de nombreux renseignements sur les voies d'accès aux alcools α,α -dichlorés, est beaucoup plus discrète en ce qui concerne leurs propriétés.

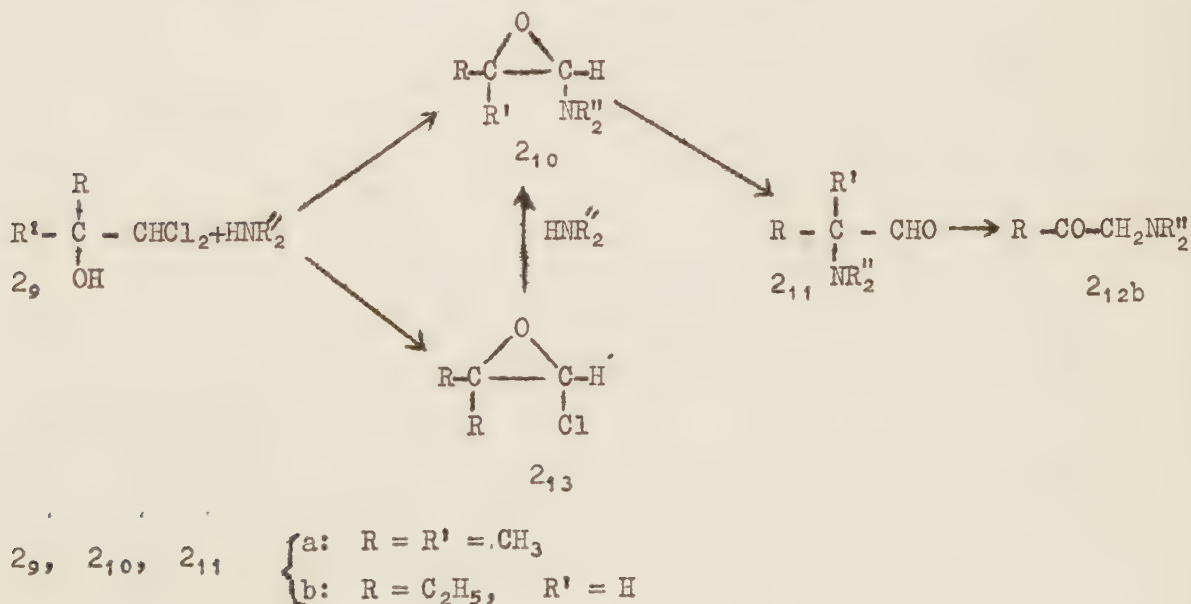
Les principales observations des propriétés de ces composés ont été effectuées sur les termes aliphatiques. WOHL (22) et DEMOLE (23) sont les premiers auteurs à avoir étudié la réaction d'une base en milieu aqueux ou alcoolique, sur les deux premiers termes de ces composés, le dichloro-éthanol et le dichloro-1,1 propanol-2. Parmi les exemples ramifiés, en série aliphatique, le diméthyl dichloronéthyl carbinol a été le plus étudié: L. HENRY (24) a constaté l'influence remarquable qu'apportait la substitution des hydrogènes de l'un des méthyles par les halogènes sur l'acidité du proton fonctionnel.

L. JODER (25) prépara l'uréthane de cet alcool et A. AVY (26) étudia, en partie, l'amination de cet alcool 2₇ et celle du diéthyl dichlorométhyl carbinol. Il pensa qu'il s'était formé un amino-époxyde 2₈ selon le schéma suivant:



La répétition de cette réaction avec cet alcool tertiaire, et aussi avec un alcool secondaire, par A. KIRRMANN et P. DUHAMEL (27, 28), ne confirma pas la structure proposée par A. AVY (26), pour le produit d'amination. La spectroscopie I.R. leur permit de constater qu'il s'agissait, en fait, d'un amino-aldéhyde 2_{11a} dont la constitution fut établie par identification avec un échantillon authentique.

L'application de cette réaction à un exemple secondaire, le dichloro-1,1-butanol-2, 2_{9b}, a conduit également à un produit identifié avec ce que l'on croyait être un amino aldéhyde 2_{11b} à l'époque, et, un mécanisme faisant intervenir un amino-époxyde intermédiaire 2_{10a} fut proposé:



Le composé carbonylé 2_{12b} isolé est, en réalité, une amino-cétone (27) formée vraisemblablement par transposition de l'aldéhyde 2_{11b}.

Par conséquent, il ^{était} intéressant de regarder de plus près le mécanisme de l'attaque par les réactifs nucléophiles, en mettant en évidence, ou en isolant si possible, les intermédiaires hypothétiques, envisagés dans ces réactions.

Les propriétés remarquables de ces composés vis-à-vis des réactifs nous ont encouragé à faire une étude plus approfondie et à essayer surtout d'éclaircir le mécanisme de leur réaction, en particulier avec les réactifs nucléophiles.

5.1 - Stabilités thermiques

Les alcools dichlorés de la série aliphatique, même tertiaires, sont très stables. Ils distillent sans décomposition, à pression atmosphérique pour les premiers termes, sous vide pour les homologues supérieurs. Un chauffage à reflux pendant quelques heures les décompose, mais sans qu'on puisse isoler des produits définis.

Au contraire, les produits contenant un groupe phényle à côté du carbone halogéné sont instables et subissent facilement une perte de gaz chlorhydrique avec formation d'une cétone α -chlorée.



Avec $\text{R} = \text{CH}_3$, l'alcool est cristallisé et se liquéfie doucement à la température ordinaire, et rapidement à 120° . On obtient alors la chlorocétone, facilement identifiable par ses spectres par comparaison avec un produit authentique.

Avec $\text{R} = \text{H}$, l'alcool est aussi cristallisé et se transforme plus rapidement que le précédent à la température ordinaire, et spontanément à 70° , quantitativement en aldéhyde chloré.

L'alcool gem-chlorobromé avec $\text{R} = \text{Ph}$ se transpose également, dès 50° de façon spontanée et forme le chlorure de désyle.

Pourtant, les alcools α, α -dichlorés tertiaires analogues, comme $\text{Ph-CCl}_2\text{-C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ sont stables.

Lorsque le groupe phényle est lié au carbone hydroxylé, l'alcool est distillable sous 15 mm Hg sans décomposition. Mais un chauffage à reflux à pression atmosphérique le transforme lentement.



Son homologue $\text{Ph-CHOH-CCl}_2\text{-CH}_3$ est encore plus stable et ne subit que très lentement, à reflux, la transformation en cétone chlorée.

3.2 - Action d'une amine (pipéridine)

L'action de la pipéridine, la seule amine que nous ayons choisie au cours du présent travail, diffère profondément en séries aliphatique et arylaliphatique. Par conséquent, nous séparons ces deux séries et étudions chacune séparément.

3.2.1 - Action sur les alcools α,α -dichlorés en série arylaliphatique

Comme nous l'avons déjà signalé, le but fondamental de la synthèse des alcools α,α -dichlorés était d'étudier leurs réactions avec les amines, et de préparer, dans les cas favorables, les aminoaldéhydes, à la suite des travaux de P. DUHAMEL (28). Mais, tout de suite, après la synthèse d'un premier exemple (37), nous nous sommes dirigés vers une série de composés nouveaux, qui nous ont aidé à éclaircir le mécanisme de la réaction des amines secondaires sur les alcools α,α -dichlorés. Donc, le sujet essentiel est d'interpréter, à l'aide des produits que l'on obtient dans cette réaction, le mécanisme de leur formation et de séparer si possible les intermédiaires au cours du passage de l'alcool α,α -dichloré aux aminocétones.

Du fait que les alcools α,α -dichlorés sont peu actifs vis-à-vis d'une amine secondaire, l'amine est prise comme solvant; nous n'avons pas essayé d'autre solvant, sauf dans les cas où cela était nécessaire pour éviter la transposition ultérieure des aminocétones en leurs isomères.

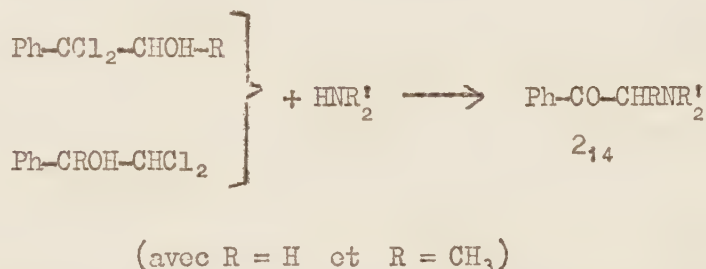
Les alcools α,α -dichlorés ne réagissent pratiquement pas, à froid, avec les amines secondaires (au contraire des dérivés époxydiques qui réagissent à froid, comme on le verra plus loin). Pour avoir un rendement convenable, il faut porter à reflux, de 1 à 48 heures, le mélange d'alcool α,α -dichloré et d'amine secondaire. L'avancement de la réaction est alors contrôlé par la quantité de chlorhydrate d'amine formée. La durée de la réaction et les produits formés sont portés sur le tableau n° 5.

Les composés organiques aminés sont séparés par un passage en milieu acide et extraction des produits non basiques, qui ne sont pas étudiés, suivie du passage en milieu alcalin et extraction des composés basiques libérés. Les

composés bruts ainsi obtenus ont été contrôlés avant distillation par les spectroscopies I.R. et R.M.N. Les spectres sont toujours superposables avec ceux des composés distillés correspondants.

Le produit isolable est, dans tous les cas, un composé amino-carbonylé, presque toujours une amino-cétone, exceptionnellenent un aminoaldéhyde. Sa pureté est toujours contrôlée par chromatographie gazeuse et son identité vérifiée par comparaison spectrale avec un produit authentique préparé de façon indépendante. Les spectres sont précisés dans la partie expérimentale. La structure des produits est variable avec celle de l'alcool initial, et il est manifeste qu'il se produit des transpositions.

Un même alcool peut produire deux ou trois composés aminocarbonylés isomères. Inversement, deux alcools isomères peuvent conduire au même produit final, par exemple :



Il est donc nécessaire de décrire séparément les différents exemples. Les réactions ont toutes été réalisées dans les mêmes conditions, la pipéridine servant de solvant. Seul le temps de chauffage varie d'un exemple à l'autre.

A. Phényl-2 dichloro-2,2 éthanol

Après 30 minutes de reflux d'un mélange de 0,05 M de cet alcool dans 25 cm³ de pipéridine, la quantité de chlorhydrate d'amine formée est presque théorique. Les spectres I.R. et R.M.N. de ce composé basique purifié par un passage en milieu acide et basique, sont les mêmes que ceux du produit distillé et à l'état pur et sont superposables à ceux de l' α -pipéridino-acétophénone, préparée indépendamment.

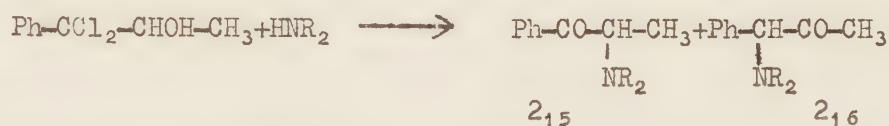
B. Phényl-2 dichloro-1,1 éthanol-2

Les mêmes quantités des deux produits sont mélangées comme pour l'exemple précédent, et portées à reflux. Après 5 heures, la quantité de chlorhydrate d'amine

séparée est théorique; après les traitements habituels, on isole la même aminocétone que ci-dessus.

C. Phényl-1 dichloro-1,1 propanol-2

Après 2 heures de reflux des mêmes quantités d'alcool et de pipéridine que dans les essais précédents, la réaction est terminée. Après les traitements habituels, les spectres des produits bruts obtenus sont presque les mêmes que ceux des composés de distillation. On trouve, en effet, un mélange des deux aminocétones isomères, ce qui n'avait jamais été remarqué dans telles réactions.



Les deux aminocétones 2_{15} et 2_{16} sont identifiées en mélange par les spectres I.R. et de R.M.N., qui sont entièrement superposables à ceux d'un mélange synthétique des deux aminocétones, avec les mêmes pourcentages, préparé par des méthodes indépendantes. A la chromatographie gazeuse, les deux composés ont le même temps de rétention et ne peuvent pas être séparés.

D. Phényl-1 dichloro-2,2 propanol-1

La réaction est effectuée avec les mêmes quantités des deux réactifs que dans les exemples précédents. Elle n'est terminée qu'après 15 heures de reflux. Les produits aminés que l'on obtient après distillation se révèlent être constitués par le même mélange que ci-dessus.

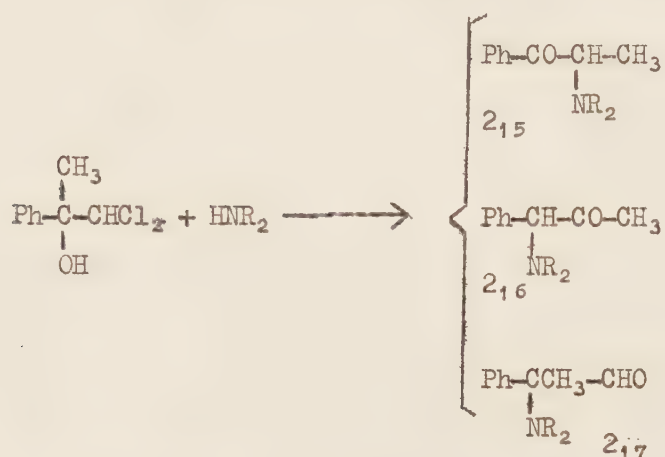
E. Phényl-2 dichloro-1,1 propanol-2

C'est la réaction la plus remarquable que nous ayons trouvée parmi toutes les réactions de ce type. En effet, un reflux d'une heure du mélange des deux réactifs, avec les mêmes quantités que précédemment, suffit pour qu'il y ait formation de la quantité théorique de chlorhydrate d'amine. Les spectres I.R. et de R.M.N. du mélange brut ainsi obtenu après le passage en milieu acide et alcalin, sont identiques à ceux du produit après distillation. Son spectre I.R. entre 1800 et 1650 cm^{-1} présente les trois bandes d'absorption suivantes :

$$1732 \text{ cm}^{-1}, \quad 1712 \text{ cm}^{-1}, \quad \text{et} \quad 1690 \text{ cm}^{-1}.$$

Il faut noter que la bande à 1690 cm^{-1} contient deux petits pics, l'un à 1692 ,

et l'autre à 1688 cm^{-1} . La chromatographie en phase vapeur montre que c'est un mélange des deux produits, dont l'un est identifié à l' α -pipéridinopropiophénone ou l' α -pipéridino-phénylacétone (les deux ayant le même temps de rétention), et l'autre à l'aldéhyde α -pipéridino-hydratropique.



Les spectres I.R. et R.M.N. de ce mélange sont superposables à ceux d'un mélange préparé avec les mêmes pourcentages de ces trois composés aminocarbonylés. L'aldéhyde α -amino-hydratropique est préparé à l'état pur à partir de l'aldéhyde α -chloro-hydratropique et de la pipéridine, et les deux aminocétones à partir des cétones α -chlorées correspondantes.

Le spectre I.R. de cet aldéhyde possède une bande d'absorption à 1732 cm^{-1} , et ceux des deux cétones à 1690 (1692 - 1688) cm^{-1} et 1712 cm^{-1} respectivement (voir aussi le tableau n° 5).

F. Phényl-1 dichloro-1,1 méthyl-2 propanol-2

La formation de la quantité théorique du chlorhydrate d'amine est obtenue après 10 heures de reflux avec la même quantité de pipéridine et de cet alcool α,α -dichloré que dans les cas précédents. On obtient, après distillation, une seule cétone amine 2_{18} :



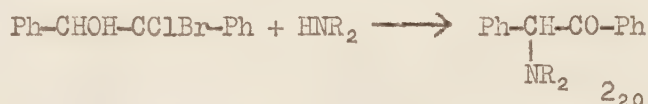
G. Phényl-2 dichloro-3,3 butanol-2

Parmi tous les alcools de cette série, le phényl-2 dichloro-3,3 butanol-2 est le moins réactif: il faut 24 heures de reflux pour que la formation de la quantité théorique de chlorhydrate soit presque complète. Après distillation du produit basique, on obtient une seule aminocétone 2₁₉, comme dans le cas précédent:

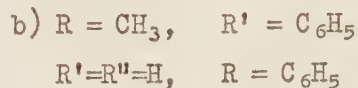
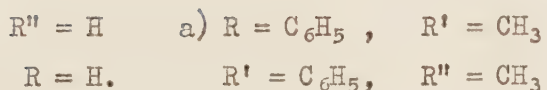
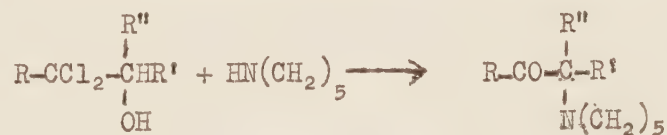


H. Diphényl-1,2 chloro-2 bromo-2 éthanol-1

La formation de la quantité théorique de halohydrate d'amine est très rapide (15 minutes). Après séparation des produits basiques par un passage en milieu acide et alcalin, on obtient un précipité qui est recristallisé dans l'éther de pétrole. Ses propriétés physiques sont les mêmes que celles du produit obtenu par action de cette amine sur le chlorure de désyle.



Il faut noter que, dans cette série des alcools dichlorés arylaliphatiques, on n'observe plus d'isomérisation si l'on choisit un grand excès d'amine comme solvant. Quand on chauffe à reflux 0,05 M d'alcool α,α -dichloré en solution dans 150 cm³ de pipéridine, on obtient chaque fois uniquement l'aminocétone de structure attendue. On peut schématiser ces résultats de la façon suivante :



avec une seule exception:

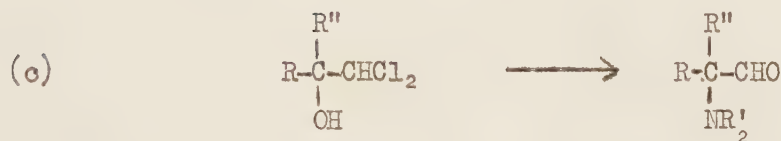
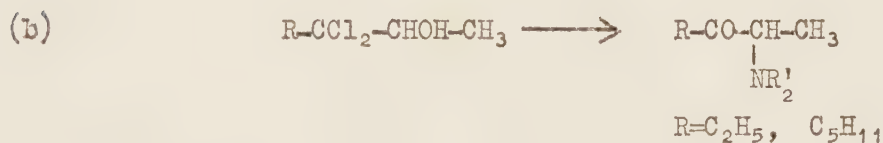
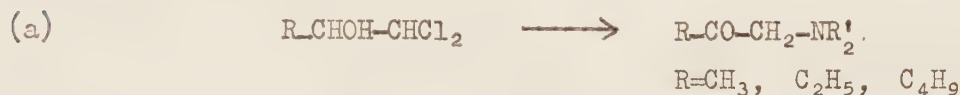


Nous reviendrons sur ce sujet dans le chapitre 5.

3.2.2 - Action de la pipéridine sur les alcools α,α -dichlorés en série aliphatique.

Dans cette série, la réaction de la pipéridine est normale et on ne trouve pas de produit d'isomérisation, sauf dans les exemples (a). Les résultats sont indiqués sur le tableau n°5.

D'une manière générale, ces alcools α,α -dichlorés sont beaucoup moins réactifs vis-à-vis de la pipéridine que les précédents. Schématiquement, les résultats sont les suivants:



(cf. Tableau 5, p. 29)

$R = R'' = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

4. PREPARATION DES ESTERS DES ALCOOLS α,α -DICHLORES PAR ACTION DE L'ANHYDRIDE ACÉTIQUE SUR LES ALCOOLS

Tous nos alcools dichlorés forment facilement des esters acétiques. C'est vrai, même pour les alcools tertiaires. Un premier exemple de ces esters a été préparé par L. HENRY (24), par action de chlorure d'acétyle sur le diméthyldichlorométhylcarbinol. Les autres termes n'étaient pas connus.

Nous avons préparé seulement les esters qui avaient un certain intérêt soit pour purifier les alcools α,α -dichlorés, soit pour éclaircir le mécanisme

Tableau n° 5

N° a	N° b	Formule NR ₂ = pipéridine	Temps c	Rdt %		F ou Eb/mm Hg	I. R. cm ⁻¹ ν C=O	R.M.N. δ ppm	
				d	e			CHN	CHO
1	1	C ₆ H ₅ -CO-CH ₂ NR ₂	1 1/2		95	114/0,8	1685	3,53	
3	4		3 3/4		95				
4	2	C ₆ H ₅ -CO-CHNR ₂ -CH ₃	1 3/4	76	95	117/0,5	1690	3,98x	
	3	C ₆ H ₅ -CHNR ₂ -CO-CH ₃		24		105/0,01	1713	3,75	
5	3	C ₆ H ₅ -CHNR ₂ -CO-CH ₃	15	62	95				
	2	C ₆ H ₅ -CO-CHNR ₂ -CH ₃		38					
	4	C ₆ H ₅ -C(CH ₃)NR ₂ -CHO		60,8		99/0,1	1732		9,34 xxx
7	2	C ₆ H ₅ -CO-CHNR ₂ -CH ₃	1	21,4	95				
	3	C ₆ H ₅ -CHNR ₂ -CO-CH ₃		17,8					
6	5	C ₆ H ₅ -CHNR ₂ -CO-C ₆ H ₅	1 1/4		95	F=85°	1695	4,83	
8	6	C ₆ H ₅ -CO-C(CH ₃) ₂ -NR ₂	10		95	113/0,15	1687		
9	7	C ₆ H ₅ -CHNR ₂ (CH ₃)-CO-CH ₃	20		93	108/0,07	1715		
10	8	CH ₃ -CO-CH ₂ NR ₂	16		72	76/13	1712	2,83	
11	9	C ₂ H ₅ -CO-CH ₂ NR ₂	16		80	43/0,5	1712	2,95	
12	10	C ₄ H ₉ -CO-CH ₂ NR ₂	16		80	79/0,3	1712	2,91	
13	11	C ₂ H ₅ -CO-CHNR ₂ -CH ₃	16		52	105/20	1712	3,10xx	
14	12	C ₅ H ₁₁ -CO-CHNR ₂ -CH ₃	16		54	89/0,2	1712	3,04xx	
15	13	(CH ₃) ₂ CNR ₂ -CHO	2 1/2		95	80/14	1730		9,35
16	14	(C ₂ H ₅) ₂ CNR ₂ -CHO	2 1/2		95	108/12	1730		9,35
	15	C ₂ H ₅ -CHNR ₂ -CO-CH ₃					1732	2,80xxx	
	16	C ₅ H ₁₁ -CHNR ₂ -CO-CH ₃					1732	2,88xxx	

a : n° d'alcool d'origine; b : n° de dérivé aminé; c : durée de la réaction de l'amine sur l'alcool, en heures; d : rendement partiel, par dosage R.M.N. du mélange; e : rendement global par poids de chlorhydrate de pipéridine

x = un quadruplet; xx = un doublet; xxx = un triplet



de la transformation de ces alcools en composés carbonylés α -chlorés, soit pour identifier les esters des alcools α,α -dichlorés obtenus par action de chlorure d'acétylène sur les chloro-époxydes (voir chapitre 4).

La préparation des esters des autres alcools α,α -dichlorés ne présentant pas d'intérêt, n'a pas été effectuée au cours de notre travail.

En général, ces esters ont été préparés, soit par chauffage à reflux d'un mélange d'alcool α,α -dichloré et d'anhydride acétique (en excès) pendant 1 ou 2 heures, suivi de distillation sous pression réduite, soit par action du chlorure d'acétylène sur le complexe obtenu par réduction des esters ou des cétones α,α -dichlorés, au moyen d'aluminohydruure de lithium. Dans les deux cas, les rendements sont satisfaisants et les esters sont facilement purifiés par distillation. Les esters ainsi obtenus figurent sur le tableau n° 6.

4.1. Preuves de structure

La constitution de ces esters est établie par leurs caractères spectraux et les analyses élémentaires qui sont théoriques. Les principales caractéristiques des spectres figurent sur le tableau n° 6 (cf. p. 31).

4.2. Propriétés de ces esters

Les esters des alcools α,α -dichlorés fragiles sont également peu stables vis-à-vis de la chaleur. En effet, la pyrolyse de ces composés semble être une méthode générale pour la préparation d'acétates d'énol d'aldéhydes et de cétones α -chlorés, si l'alcool de départ est instable.

On sait que la pyrolyse des acétates fournit normalement des composés éthyléniques. Dans le cas des acétates des alcools α,α -dichlorés, c'est l'élimination d'une molécule d'hydracide qui est fortement dominante, et on obtient alors des acétates d'énols α -chlorés.

Si la préparation des acétates d'énol des aldéhydes est bien connue (39), la bibliographie ne donne aucun renseignement sur la synthèse des acétates d'énols des aldéhydes α -chlorés, et nous avons préparé, pour la première fois, des composés de ce type.

4.2.4. Propriétés de cet acétate d'énol 2₂₂.

4.2.4.1. Hydrolyse

L'hydrolyse de cet ester d'énol 2₂₂ en milieu dioxannique fournit quantitativement l'aldéhyde α -chlorophénylacétique-2₂₃, de même que son alcoololyse par 1 M de méthanol à température ambiante.

Si l'alcool est en excès, on obtient l'acétal 2₂₄ d'aldéhyde 2₂₃, lequel est identifié avec l'acétal authentique. Cette réaction confirme bien la structure de l'ester d'énol de départ.

4.2.4.2. Action d'une amine.

L'action de la pipéridine en excès sur cet ester d'énol, suivie de la distillation du produit obtenu, fournit une ènediamine. Cette ènediamine a déjà été préparée avec certitude par A. KIRRMANN, P. et L. DUHAMEL (76). La réaction passe sans doute par la formation de l'aldéhyde 2₂₃ qui, dans ces conditions, fournit l'ènediamine que nous avons obtenue. L'hydrolyse acide de cette ènediamine 2₂₆ fournit quantitativement l' α -pipéridinoacétophénone 2₂₇, comme cela a déjà été écrit (76).

4.25. Pyrolyse de l'acétate de phényl-1 dichloro-2,2 éthyle-1.



Cet ester 2₂₂ est plus stable que son isomère précédent 2₂₄. Il perd lentement de l'acide chlorhydrique entre 250 et 260°. On obtient alors, avec un faible rendement, un produit surprenant, qui a les mêmes caractères physiques que l'ester d'énol 2₂₅. Il est identifié de façon certaine par l'ensemble de ses propriétés. Mais nous n'avons pas encore pu déterminer le mécanisme de sa formation.



II - PARTIE EXPERIMENTALE

I. PREPARATION DES ALCOOLS α, α -DICHLORES

1.1. Phényl-2 dichloro-2,2 éthanol-1, Ph-CCl₂-CH₂OH

0,39 m (15 g) d'alumino-hydrure de lithium, et 300 cm³ d'éther anhydre sont introduits dans un ballon à trois tubulures de 2 l, muni d'un agitateur et d'un thermomètre, et surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome. On agite et refroidit par un mélange de glace et de sel à -8°. L'addition goutte à goutte, de 0,6 M (140 g) de phényl-2 dichloro-2,2 acétate d'éthyle est effectuée en maintenant la température du milieu réactionnel entre -5 et 0°. Après que tout l'ester est ajouté, on hydrolyse par addition lente, à la même température, d'une solution refroidie d'acide nitrique à 20 % (l'acide nitrique est utilisé uniquement pour pouvoir doser la quantité de chlore minéralisé). Les deux couches sont séparées, et la fraction aqueuse est extraite à l'éther. Les solutions étherées réunies sont neutralisées par lavage avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, puis séchées sur SO₄Na₂ anhydre. La détermination de la quantité d'halogène présent dans la phase aqueuse, au moyen de la méthode de Charpentier-Volhard, indique une minéralisation de chlore de l'ordre de 2 %. L'évaporation du solvant à froid, sous pression réduite, laisse cristalliser 111 g d'un solide blanc. La réduction a été complète; une solution concentrée dans le tétrachlorure de carbone (18 %) ne présente plus aucune absorption caractéristique de la fonction ester ($\nu_{\text{C=O}}$: 1755 cm⁻¹). (Rdt. en produit brut: 97%). Sa recristallisation dans l'éther de pétrole (fraction 40-60) permet d'isoler 95 g de cristaux blancs présentant les caractéristiques suivantes: F = 39-40°, Rdt: 82%.

Spectre I.R. ν_{OH} = 3590 cm⁻¹ (bande étroite); et 3400-3350 cm⁻¹ (bande large). Spectre R.M.N.: δ_{CH_2} = 1,33 ppm; $\delta_{\text{O-H}}$ = 2,35 ppm, déplacé par addition d'une goutte de CF₃CO₂H. Les protons du noyau aromatique donnent deux massifs entre 7,65-7,10 et 7,86-7,68 ppm (référence T.M.S.).

Spectre I.R. $\nu_{OH} = 3580 \text{ cm}^{-1}$ (bande étroite), et entre $3400\text{--}3550 \text{ cm}^{-1}$ (bande large)

Spectre R.M.N. $\underline{CHOH}$ (un quadruplet) $\delta = 4,10 \text{ ppm}$

$\underline{OH}$ $\delta = 3,23 \text{ ppm}$ (déplacé par l'addition d'une goutte de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$)

$\underline{CH_3}$ (un doublet) $\delta = 1,14 \text{ ppm}$. Les protons du noyau aromatique

donnent deux massifs entre $7,41\text{--}7,10$ et $7,77\text{--}7,51 \text{ ppm}$ (référence T.M.S.)

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{OCl}_2$ Calc. %: Cl 34,57 C 52,70 H 4,91 O 7,80

Tr. : 34,46 52,35 5,18 7,86

1.4. Phényl-1 dichloro-2,2 propanol-1 $\text{Ph-CHOH-CCl}_2\text{-CH}_3$

0,25 M (9,5 g) d'aluminohydrure de lithium avec 300 cm^3 d'éther anhydre sont introduits dans un tricol de 1 litre, équipé comme les précédents. L'addition de 0,9 M (183 g) d' α -dichloropropiophénone en solution dans 500 cm^3 d'éther anhydre est effectuée entre -5 et 0° . L'addition terminée, le mélange réactionnel est laissé en contact pendant 30 minutes à -5° . Après le traitement habituel de séparation, le spectre I.R. du produit brut obtenu ne présente aucune bande d'absorption dans la région du carbonyle (1680 cm^{-1}). La quantité de chlore minéralisée est négligeable. Par distillation, on sépare 158 g d'alcool α, α -dichloré sous la forme d'un liquide visqueux incolore avec les caractéristiques suivantes: $E_{0,2} = 99^\circ$, Rdt: 86 %.

Spectre I.R. $\nu_{OH} = 3583 \text{ cm}^{-1}$ (bande étroite) et, entre $3500\text{--}3430 \text{ cm}^{-1}$ (bande large)

Spectre R.M.N. $\underline{CHOH}$ (un doublet) $\delta = 4,77 \text{ ppm}$; $\underline{OH}$ (un doublet) $\delta = 3,63 \text{ ppm}$

$J_{H \text{ OH}} = 4 \text{ cps}$ (déplacé par l'addition d'une goutte de $\text{CF}_3\text{-CO}_2\text{H}$);

$\underline{CH_3}$ (une raie) $\delta = 1,88 \text{ ppm}$. Les protons du noyau aromatique donnent un massif entre $7,50\text{--}7,05 \text{ ppm}$ (Référence T.M.S.)

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{OCl}_2$ Calc. %: Cl 34,57 C 52,70 H 4,91 O 7,80

Tr. : 34,30 52,78 4,95 8,09

1.5. Phényl-2 dichloro-1,1 propanol-2 $\text{Ph-CCH}_2\text{OH-CHCl}_2$

0,6 M de chlorure de méthylmagnésien sont préparés dans un ballon à trois tubulures surmonté d'un agitateur, d'un réfrigérant à carboglace-acétone et d'une ampoule à brome, à partir de 0,6 M (14,4 g) de magnésium dans 250 cm^3 d'éther anhydre et d'un excès de chlorure de méthyle. Pour l'addition de dichloracétophénone, le réfrigérant est remplacé par un thermomètre, et le contenu du ballon

est refroidi à -5° . On introduit 0,5 M (95 g) de dichloracétophénone dissoute dans 200 cm³ d'éther anhydre, de façon à maintenir la température du milieu réactionnel entre -5° et 0° . L'addition terminée, on laisse le mélange en contact, pendant 15 minutes. Ce mélange est ensuite hydrolysé par une solution saturée de ClNH_4 , en présence de glace pilée. La couche organique est séparée. La phase aqueuse est épuisée à l'éther. La solution étherée réunie est lavée deux fois à l'eau, et séchée sur SO_4Na_2 anhydre. Le solvant est évaporé sous vide partiel. Les spectres I.R. du produit brut ainsi obtenu ne présentent pas de bande d'absorption dans la région du carbonyle (1680 cm^{-1}) par distillation; on obtient 87 g d'alcool α,α -dichloré, Rdt.: 85 % avec les caractéristiques suivantes: $E_{0,05} = 93-94^{\circ}$

Spectre I.R. $\nu_{\text{OH}} = 3575\text{ cm}^{-1}$ (bande étroite) et entre $3480-3430\text{ cm}^{-1}$ (bande large)

Spectre R.M.N. OH (une raie) $\delta = 3,00\text{ ppm}$ (déplacé par l'addition d'une goutte de $\text{CF}_3\text{-CO}_2\text{H}$); CHCl_2 (une raie) $\delta = 5,78\text{ ppm}$; CH_3 (une raie) $\delta = 1,66\text{ ppm}$. Les protons du noyau benzénique donnent un massif entre 7,53 et 7,07 ppm

(référence T.M.S.)

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_9\text{OCl}_2$ Calc. %: Cl 34,57 C 52,70 H 4,91 O 7,80

Tr. : 34,68 52,73 4,95 7,57

1.6. Diphenyl-1,2 chloro-2 bromo-2 éthanol Ph-CHOH-CClBr-Ph

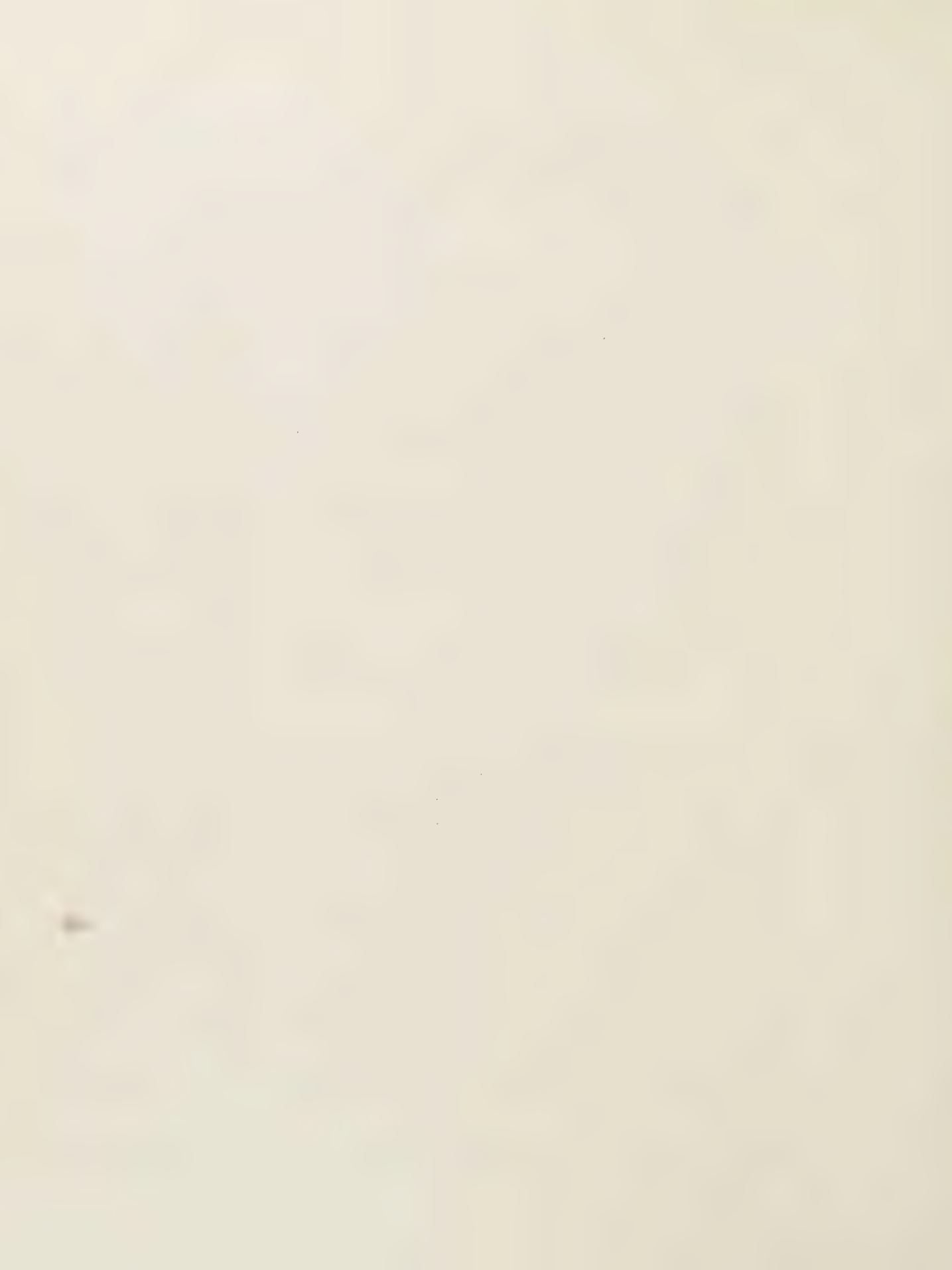
2,5 g d'aluminohydrure de lithium avec 150 cm³ d'éther anhydre sont introduits dans un ballon à trois tubulures de 250 cm³, muni d'un thermomètre, d'un agitateur et d'une ampoule à solide, et refroidis à -10° . L'addition de 60 g de chlorobromo-désoxybenzoïne (38) est effectuée par petites portions, de manière à maintenir la température du milieu réactionnel entre -10 et -5° .

L'addition terminée, on laisse le mélange en contact pendant 1 heure à -10° .

Après les traitements habituels d'hydrolyse et séparation, on obtient un liquide incolore visqueux qui est cristallisé dans l'éther de pétrole (fraction 40-60) à -20° . On obtient ainsi 30 g de cristaux blancs conservés à froid qui deviennent jaunes à la longue. Rdt: 60 %, avec les caractéristiques suivantes:

$F = 59-60^{\circ}$

Spectre I.R. $\nu_{\text{OH}} = 3570\text{ cm}^{-1}$ (bande étroite) et entre 3480 et 3430 cm^{-1} (bande large)



Spectre R.M.N. CHOH (une raie) $\delta = 5,00$ ppm; OH (une raie) $\delta = 3,10$ ppm.

Les protons des noyaux benzéniques donnent un massif de raies entre 7,66 et 6,80 ppm (Référence T.M.S.)

Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{OClBr}$ Calc. %: Cl 11,39 Br 25,93

Tr. : 10,68 28,03

Le dosage d'halogène indique qu'une partie du chlore a été substituée par le brome dans la bromuration du chlorure de désyle. Une raie faible parasite en RMN confirme la présence d'alcool dibromé.

1.7. Phényl-1 dichloro-1,1 méthyl-2 propanol-2 $\text{Ph-CCl}_2\text{-C(OH)(CH}_3)_2$

A. Par condensation du chlorure de méthylmagnésium sur le dichlorophénylacétate d'éthyle.

Dans un ballon à 3 tubulures, surmonté d'un agitateur, d'un réfrigérant à carboglace-acétone et d'une ampoule à brome, on prépare du chlorure de méthylmagnésium à partir de 0,6 M (14,4 g) de magnésium dans 250 cm³ d'éther et un excès de chlorure de méthyle. Pour l'addition de l'ester, le réfrigérant est remplacé par un thermomètre, et le contenu du ballon est refroidi à -5°. On introduit 0,2 M (44,6 g) de dichlorophénylacétate d'éthyle dissous dans 100 cm³ d'éther, de façon à maintenir la température du mélange réactionnel entre -5 et 0°. L'addition terminée, on laisse le contenu du ballon en contact en agitant pendant 10 minutes. L'hydrolyse est effectuée par une solution saturée de ClNH_4 , en présence de glace. La couche organique est séparée, et la phase aqueuse épuisée à l'éther. La solution étherée réunie est lavée deux fois à l'eau, puis séchée sur SO_4Na_2 anhydre. Le solvant est évaporé sous vide partiel à froid, ce qui produit une faible quantité d'alcool cristallisé. L'ensemble du produit obtenu est distillé une fois, et purifié par recristallisation dans 50 cm³ d'éther de pétrole. Ainsi on obtient 30 g d'un produit qui distille à 98-100° sous 0,5 mm Hg et 22 g de cristaux blancs. Rdt: 50 %, avec les caractéristiques suivantes: $F = 56^\circ$

Spectre I.R. $\nu_{\text{OH}} = 3580 \text{ cm}^{-1}$ (bande étroite), et, entre 3480 - 3430 cm^{-1} (bande large)

Spectre R.M.N. OH (une raie) $\delta = 2,35$ ppm (déplacé par l'addition d'une goutte de $\text{CF}_3\text{-CO}_2\text{H}$); CH_3 (une raie) $\delta = 1,33$ ppm. Les protons du noyau aromatique

donnent deux massifs entre 7,65-7,10 et 7,86-7,68 ppm (Référence T.M.S.)
 Analyse: $C_{10}H_{12}Cl_2O$ Calc. %: C 54,79 H 5,52 O 7,30 Cl 32,36
 Tr. : 54,54 5,65 7,24 32,37

B Par condensation de diméthyl-cadmium sur le chlorure de dichloro-phénylacétyle.

A 0,4 M de chlorure de méthyl-magnésium préparé à partir de 12 g de magnésium et un excès de chlorure de méthyle dans 400 cm³ d'éther, dans un tricol comme le précédent, on ajoute 40 g de chlorure de cadmium (le réfrigérant à carboglyco-acétone a été remplacé par un réfrigérant à reflux, et l'ampoule à brome par une ampoule à solide). Le mélange est chauffé à reflux. Au bout de 2 heures, le test de Gilman (13) est négatif. L'addition de 0,12 M (27 g) de chlorure de dichlorophénylacétyle est effectuée à l'ébullition de l'éther. Après les traitements habituels de séparation et recristallisation, on obtient 12 g de cristaux blancs avec les mêmes caractéristiques que ci-dessus. Rdt: 34 %

C Par condensation du chlorure de méthylmagnésium sur le phényl-1 dichloro-1,1 propanone.

Cette réaction est beaucoup plus avantageuse que les précédentes, par l'accès facile de la cétone dichlorée de départ et par le rendement élevé en alcool α,α -dichloré tertiaire.

La condensation du chlorure de méthylmagnésium est effectuée dans les mêmes conditions que la méthode (A). 0,6 M de magnésien de chlorure de méthyle sont préparés dans un ballon, comme dans le cas (A). L'addition de 0,5 M (100 g) d' α,α -dichlorophénylacétone en solution dans 300 cm³ d'éther est effectuée entre -5 et 0°. Après les mêmes opérations et recristallisation, on obtient 83 g d'alcool α,α -dichloré, avec les mêmes caractéristiques que ci-dessus. Rdt: 75 %

1.8. Phényl-2 dichloro-3,3 butanol-2 $Ph-C(OH)CH_3-CCl_2-CH_3$

0,25 M de chlorure de méthylmagnésium en solution dans 400 cm³ d'éther sont préparés par la méthode habituelle, à partir de 6,5 g de magnésium et d'un excès de chlorure de méthyle, dans un ballon de 1 litre. L'addition de 0,2 M (41 g) de l' α -dichloropropiophénone en solution dans 300 cm³ d'éther anhydre est

effectuée entre -10 et -5° . Le mélange réactionnel est traité par la méthode habituelle. Le spectre I.R. du produit brut obtenu présente une bande faible à 1690 cm^{-1} . On constate qu'il y a réduction parasite d'un atome de chlore, qui fournit l' α -chloropropiophénone. Il faut noter que, si le mélange réactionnel n'est pas assez dilué, les produits de la réaction prennent la forme d'une masse qui rend l'agitation difficile. Le produit est distillé plusieurs fois avec une colonne efficace. Le point d'ébullition relativement bas de cet alcool rend également difficile sa purification par distillation. Néanmoins, de cette manière nous avons pu obtenir de l'alcool α,α -dichloré à l'état pur, mais avec un rendement de l'ordre de 10 %. Le rendement est bien meilleur si l'on sépare cet alcool sous la forme de son acétate. Ceci s'effectue par l'anhydride acétique, de manière habituelle d'estérification des alcools α,α -dichlorés. Cet ester est cristallisable et peut être séparé à l'état pur. La cétone monochlorée de réduction parasite est séparée à l'état pur par distillation, après l'estérification de l'alcool α,α -dichloré, et identifiée par ses propriétés physiques et par chromatographie gazeuse avec l' α -chloropropiophénone. La saponification d'ester de cet alcool en milieu acide est très difficile; il est préférable d'effectuer sa réduction au moyen d'aluminohydrure de lithium dans les conditions habituelles; ainsi, à partir de 32 g d'ester et 4 g d' AlH_4Li , on obtient 26 g de phényl-2 dichloro-3,3 butanol-2 pur. Rdt: 97 %; Le rendement global à partir d' α -dichloropropiophénone est de l'ordre de 60 % avec les caractéristiques suivantes: $E_{0,28} = 86^{\circ}$

Spectre I.R. $\nu_{\text{O-H}} = 3583\text{ cm}^{-1}$ (bande étroite) et entre 3460 et 3510 cm^{-1} (bande large)

Spectre R.M.N. $\text{OH } \delta = 2,80\text{ ppm}$ (déplacé par l'addition d'une goutte de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$); $\text{OH-C-CH}_3 \delta = 1,83\text{ ppm}$; $\text{CCl}_2\text{-CH}_3 \delta = 1,88\text{ ppm}$ (1 raie) (en effet, nous avons attribué $\delta = 1,88$ aux protons de $\text{CCl}_2\text{-CH}_3$ par analogie de cette position pour CCl-CH_3 dans l'alcool n°5 et ce composé n°9, (voir tableau n°4). Les protons aromatiques donnent deux massifs de raies entre $7,70$ et $7,04\text{ ppm}$. L'intégration des surfaces relatives est 1-3-3- et 6- respectivement.

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{OCl}_2$ Calc. %: Cl 32,36
Tr. : 32,29

1.9. Préparation des alcools α,α -dichlorés secondaires aliphatiques

Certains des alcools α,α -dichlorés de cette série ont déjà été préparés par condensation des organomagnésiens ou cadmiens sur les aldéhydes-dichlorés (voir tableau n°2). Mais les rendements sont souvent médiocres, alors que les rendements sont satisfaisants par la méthode ci-dessous que nous avons utilisée. Dans un ballon de 1 litre surmonté d'une ampoule à brome, d'un agitateur et d'un thermomètre, on place 0,3 M (12 g) d'aluminohydrure de lithium en suspension dans 300 cm³ d'éther. Le ballon est refroidi à -5°. L'addition de 1 M de cétones α,α -dichlorées en solution dans 400 cm³ d'éther anhydre est effectuée goutte à goutte, de façon à maintenir la température du milieu réactionnel entre -5 et +5°. Après les traitements habituels, les alcools α,α -dichlorés sont distillés. On remarque, par un spectre I.R. des produits bruts, que la réduction du C=O est totale. La minéralisation du chlore est souvent négligeable. Nous avons préparé, par cette méthode, les composés suivants:

- Dichloro-1,1 propanol-2 $\text{CH}_3\text{-CHOH-CHCl}_2$, avec les caractéristiques suivantes:
 $E_{760} = 148^\circ$ Rdt: 65 %
 Spectre I.R. $\nu_{\text{OH}} = 3580 \text{ cm}^{-1}$ (bande étroite); 3500-3440 (bande large)
 Spectre R.M.N. CHOH (quadruplet dédoublé $\delta = 4,07$; OH (une raie) $\delta = 3,95 \text{ ppm}$
 (déplacé par l'addition d'une goutte de $\text{CF}_3\text{COO}_2\text{H}$): CHCl_2 (un doublet)
 $\delta = 5,66 \text{ ppm}$
 Analyse: $\text{C}_3\text{H}_6\text{OCl}_2$ Calc. %: Cl 54,97
 Tr. : 55,07
- Dichloro-1,1 butanol-2 $\text{C}_2\text{H}_5\text{-CHOH-CHCl}_2$, avec les caractéristiques suivantes:
 $E_{14} = 56^\circ$ Rdt: 87 %
 Spectre I.R. $\nu_{\text{OH}} = 3575 \text{ cm}^{-1}$ (bande étroite); 3450-3360 (bande large)
 Spectre R.M.N. CH-OH (triplet dédoublé) $\delta = 3,85 \text{ ppm}$; OH (une raie)
 $\delta = 3,70 \text{ ppm}$ (déplacé par l'addition d'une goutte de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$); CHCl_2 (un doublet) $\delta = 5,71 \text{ ppm}$
 Analyse: $\text{C}_4\text{H}_8\text{OCl}_2$ Calc. %: Cl 49,50 C 33,59 H 5,63 O 11,18
 Tr. : 49,21 33,34 5,60 11,30

- Dichloro-1,1 hexanol-2 $C_6H_{13}CHOHCHCl_2$, avec les caractéristiques suivantes:
 $E_{14} = 90$ Rdt: 85 %
 Spectre I.R. $\nu_{OH} = 3590\text{ cm}^{-1}$ (bande étroite); 3490-3400 cm^{-1} (bande large)
 Spectre R.M.N.: $\underline{CHOH}$ (un triplet dédoublé) $\delta = 4,00\text{ ppm}$; $\underline{OH}$ (une raie)
 $\delta = 3,93\text{ ppm}$ (déplacé par l'addition d'une goutte de CF_3CO_2H); $\underline{CHCl_2}$ (un doublet) $\delta = 5,68\text{ ppm}$
 Analyse: $C_6H_{13}OCl_2$ Calc. %: Cl 41,45 C 42,12 H 7,07 O 9,35
 Tr. : 41,22 42,29 7,12 9,52
- Dichloro-3,3 pentanol-2 $C_5H_{11}CCl_2CHOHCH_3$, avec les caractéristiques suivantes:
 $E_{12} = 63-64^\circ$ Rdt: 80 %
 Spectre I.R. $\nu_{OH} = 3590\text{ cm}^{-1}$ (bande étroite); 3500-3430 cm^{-1} (bande large)
 Spectre R.M.N. $\underline{CHOH}$ (un quadruplet) $\delta = 3,95\text{ ppm}$; $\underline{OH}$ (une raie) $\delta = 3,43\text{ ppm}$
 (déplacé par l'addition d'une goutte de CF_3CO_2H)
 Analyse: $C_5H_{11}OCl_2$ Calc. %: Cl 45,16 C 38,23 H 6,41 O 10,18
 Tr. : 45,03 38,52 6,49 10,23
- Dichloro-3,3 octanol-2 $C_8H_{17}CCl_2CHOHCH_3$, avec les caractéristiques suivantes:
 $E_{12} = 105^\circ$ Rdt: 80 %
 Spectre I.R. $\nu_{OH} = 3590\text{ cm}^{-1}$ (bande étroite); 3480-3400 cm^{-1} (bande large)
 Spectre R.M.N. $\underline{CHOH}$ (quadruplet) $\delta = 3,95\text{ ppm}$; $\underline{OH}$ (une raie) $\delta = 3,13\text{ ppm}$
 (déplacé par l'addition d'une goutte de CF_3CO_2H)
 Analyse: $C_8H_{17}OCl_2$ Calc. %: Cl 35,61 C 48,25 H 8,09 O 8,03
 Tr. : 35,79 48,54 8,23 8,21

2. ACTION DE LA PIPERIDINE SUR LES ALCOOLS α, α -DICHLORÉS

2.1. Détermination de durée du temps de la réaction

0,05 M d'alcool α, α -dichlorés dissous dans 25 cm^3 de pipéridine sont chauffés à reflux dans un ballon de 100 cm^3 surmonté d'un réfrigérant ascendant. On arrête le reflux de temps en temps et filtre le chlorhydrate de pipéridine formé. Après la séparation de 95 % de la quantité théorique du chlorhydrate d'amine, la réaction est arrêtée. La durée du temps de ces réactions pour différents termes est indiquée sur le tableau n°5.

2.2 Séparation des composés basiques

0,05 M d'alcool α,α -dichloré, avec 25 cm³ de pipéridine, sont portés à reflux dans un ballon comme précédemment, pendant la durée du temps que nous avons trouvée dans l'expérience précédente. Au bout de ce temps, on ajoute au mélange refroidi, 30 cm³ d'éther de pétrole, et on filtre le chlorhydrate de pipéridine. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est versé dans une solution glacée d'acide chlorhydrique à 20 %. Les composés non basiques sont alors extraits à l'éther trois fois. La solution aqueuse est neutralisée par CO₃Na₂; ensuite on ajoute 20 cm³ d'une solution à 20 % de NaOH pour éliminer totalement le reste du chlorhydrate d'amine. La partie organique est extraite à l'éther, séchée sur SO₄Na₂ anhydre, et distillée. On obtient des mélanges d'isomères dans certains cas.

Pour éviter l'isomérisation des composés aminés en présence de chlorhydrate d'amine (voir Partie Expérimentale, chapitre 5), on opère comme suit:

0,5 M d'alcool α,α -dichloré et 150 cm³ de pipéridine sont placés dans un ballon de 500 cm³ surmonté d'un réfrigérant ascendant et portés à reflux pendant un temps analogue à celui de l'exemple précédent. Le chlorhydrate d'amine est filtré et l'excès de solvant (pipéridine) est évaporé sous un vide de 0,5 mm Hg. Ainsi, l'amine est piégée et recueillie. Après les mêmes traitements, on distille le composé aminé. Ainsi on ne remarque pas les composés d'isomérisation.

Les résultats sont les suivants:

. Pipéridino-1 propanone. $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-N(CH}_2)_5$

$E_{13} = 76^\circ$

Rdt: 72 %

Spectre I.R. $\nu_{\text{C=O}} = 1712 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. $\text{CH}_2\text{-N } \delta = 2,83 \text{ ppm}$

Analyse: C₈H₁₅OH Calc. %: C 68,04 H 10,70 O 11,38 N 9,92

Tr. : 67,95 10,64 11,29 9,85

. Pipéridino-1 butanone-2. $\text{C}_2\text{H}_5\text{-CO-CH}_2\text{-N(CH}_2)_5$

$E_{0,5} = 43^\circ$

Rdt: 80 %

Spectre I.R. $\nu_{\text{C=O}} = 1712 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N.: $\text{CH}_2\text{-N } \delta = 2,95 \text{ ppm}$

Analyse: $C_9H_{17}ON$ Calc. %: C 69,63 H 11,03 O 10,30 H 9,02
 Tr. : 69,52 10,89 10,32 9,15

. Pipéridino-1 hexanone-2. $C_4H_9-CO-CH_2N(CH_3)_5$

$E_{0,3} = 79^\circ$ Rdt: 80 %

Spectre I.R. $\nu_{C=O} = 1712 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. $\underline{CH_2}-N \delta = 2,91 \text{ ppm}$

Analyse: $C_{11}H_{21}ON$ Calc. %: C 72,07 H 11,55 O 8,72 H 7,64
 Tr. : 71,91 11,62 9,19 7,78

. Pipéridino-2 pentanone-3. $C_2H_5-CO-CHN(CH_2)_5-CH_3$

$E_{20} = 105^\circ$ Rdt: 52 %

Spectre I.R. $\nu_{C=O} = 1712 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. $\underline{CH}-N \delta = 3,10 \text{ ppm}$

Analyse: $C_{10}H_{12}OC$ Calc. %: C 70,95 H 11,31 O 9,45 N 8,27
 Tr. : 71,24 11,44 9,62 8,32

. Pipéridino-2 octanone-3. $C_2H_5-CO-CHN(CH_2)_5-CH_3$

$E_{0,2} = 89^\circ$ Rdt %: 54 %

Spectre I.R. $\nu_{C=O} = 1712 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. $\underline{CH}-N \delta = 3,04 \text{ ppm}$

Analyse: $C_{13}H_{25}ON$ Calc. %: C 73,87 H 11,92 O 7,57 N 6,62
 Tr. : 73,52 11,87 7,77 6,80

. α -Pipéridino-isobutanal. $(CH_3)_2CN(CH_2)_5-CHO$

$E_{14} = 80^\circ$ Rdt: 75 %

Spectre I.R. $\nu_{C=O} = 1730 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. $\underline{CHO} \delta = 9,35 \text{ ppm}$

Analyse: $C_9H_{17}ON$ Calc. %: N 9,02
 Tr. : 9,23

. Pipéridino-2 éthyl-2 butanal. $(C_2H_5)_2CN(CH_2)_5-CHO$

$E_{12} = 108^\circ$ Rdt. %: 85 %

Spectre I.R. $\nu_{C=O} = 1730 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N. $\underline{CHO} \delta = 9,35 \text{ ppm}$

Analyse: $C_{11}H_{21}ON$ Calc. %: N 7,64
 Tr. : 7,49

- α -pipéridino-acétophénone. $\text{Ph-CO-CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$
 $E_{0,8} = 114^\circ$ Rdt: 95 %
 Spectre I.R. $\nu_{\text{C=O}} = 1685 \text{ cm}^{-1}$
 Spectre R.M.N. $\text{CH}_2\text{-N}$ $\delta = 3,53 \text{ ppm}$
 Analyse: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ON}$ Calc. %: C 76,50 H 8,43 O 7,87 N 6,89
 Tr. : 76,64 8,62 7,76 6,79
- α -pipéridino-propionophénone $\text{Ph-CO-CHN}(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$
 $E_{0,5} = 117^\circ$ Rdt: 95 %
 Spectre I.R. $\nu_{\text{C=O}} = 1690 \text{ cm}^{-1}$
 Spectre R.M.N. CH-N $\delta = 3,98 \text{ ppm}$ (un quadruplet)
 Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ON}$ Calc. %: C 77,37 H 8,81 O 7,36 N 6,45
 Tr. : 77,61 8,73 7,48 6,62
- α -pipéridino-phénylacétone $\text{Ph-CHN}(\text{CH}_2)_5\text{-CO-CH}_3$
 $E_{0,01} = 105^\circ$ Rdt: 96 %
 Spectre I.R. $\nu_{\text{C=O}} = 1714 \text{ cm}^{-1}$
 Spectre R.M.N. CH-N $\delta = 3,75 \text{ ppm}$
 Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ON}$ Calc. %: N 6,45
 Tr. : 6,65
- Aldéhyde α -pipéridino-hydratropique. $\text{Ph-C}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_2)_5\text{-CHO}$
 $E_{0,1} = 99^\circ$ Rdt: 95 %
 Spectre I.R. $\nu_{\text{C=O}} = 1732 \text{ cm}^{-1}$
 Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ON}$: Calc.: C 77,33 H 8,81 O 7,36 N 6,45
 Tr. : 77,49 8,76 7,42 6,52
- α -pipéridino-phénylacétophénone. $\text{PhCHN}(\text{CH}_2)_5\text{-CO-Ph}$
 $F = 85,5\text{--}86^\circ$ (microscope; $82\text{--}83^\circ$ -bloc Kofler) Rdt: 95 %
 Spectre I.R. $\nu_{\text{C=O}} = 1695 \text{ cm}^{-1}$
 Spectre R.M.N. CH-N $\delta = 4,83 \text{ ppm}$
 Analyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ON}$ Calc. %: C 81,68 H 7,57 O 5,72 N 5,02
 Tr. : 81,47 7,92 5,92 5,08



- Pipéridino-2 isobutyrophénone. $\text{Ph-CO-C(CH}_3)_2\text{-N(CH}_2)_5$
 $E_{0,15} = 113^\circ$ Rdt: 95 %
 Spectre I.R.: $\nu_{\text{C=O}} = 1687 \text{ cm}^{-1}$
 Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ON}$ Calc. %: C 77,87 H 9,15 O 6,91 N 6,05
 Tr. : 78,08 9,18 7,28 6,09
- Pipéridino-2 phényl-2 butanone-3. $\text{Ph-C(CH}_3)_2\text{N(CH}_2)_5\text{-CO-CH}_3$
 $E_{0,07} = 108^\circ$ Rdt: 93 %
 Spectre I.R. $\nu_{\text{C=O}} = 1715 \text{ cm}^{-1}$
 Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ON}$ Calc. %: N 6,05
 Tr. : 5,92

Les rendements sont calculés d'après la quantité de chlorhydrate de pipéridine formée pour les temps donnés sur le tableau n°5.

3. PREPARATION DES ESTERS DES ALCOOLS α,α -DICHLORES

0,05 M d'alcool α,α -dichloré, avec 150 cm^3 d'anhydride acétique, sont placés dans un ballon de 250 cm^3 surmonté d'un réfrigérant ascendant, et reflués pendant 2 heures. L'excès d'anhydride acétique est évaporé sous 0,05 mm Hg et condensé dans un piège refroidi à -75° . Le résidu est distillé sous un vide convenable. Les composés suivants sont ainsi préparés avec de très bons rendements.

- Acétate de phényl-1 dichloro-2,2 éthylo-1. $\text{Ph-CCl}_2\text{-CH}_2\text{OAc}$, avec les caractéristiques suivantes:

$E_{0,5} = 110^\circ$ Rdt.: 86 %
 Spectre I.R. $\nu_{\text{C=O}} = 1759 \text{ cm}^{-1}$
 Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Cl}_2$ Calc. %: Cl 30,42
 Tr. : 30,21

- Acétate de phényl-1 dichloro-2,2 éthylo-1. Ph-CHOAc-CHCl_2 , avec les caractéristiques suivantes:

$E_{1,4} = 152^\circ$ Rdt: 93 %
 Spectre I.R. $\nu_{\text{C=O}} = 1761 \text{ cm}^{-1}$



Analyse: $C_{13}H_{13}O_2Cl_2$ Calc. %: Cl 30,42

Tr. : 30,36

- . Acétate de phényl-1 dichloro-1,1 propyle-2. $Ph-CCl_2-CHOAc-CH_3$, avec les caractéristiques suivantes:

$E_{0,1} = 110^\circ$ Rdt: 90 %

Spectre I.R. $\nu_{C=O} = 1749 \text{ cm}^{-1}$

Analyse: $C_{11}H_{10}O_2Cl_2$ Calc. %: Cl 28,69

Tr. : 28,72

- . Acétate de phényl-2 dichloro-3,3 butyle-2. $Ph-COAc(CH_3)-CCl_2-CH_3$, avec les caractéristiques suivantes:

$F = 26-27^\circ$ Rdt: 92 %

Spectre I.R. $\nu_{C=O} = 1764 \text{ cm}^{-1}$

Analyse: $C_{12}H_{14}O_2Cl_2$ Calc. %: Cl 27,15

Tr. : 26,94

- . Acétate de dichloro-1,1 heptyle-2 $C_4H_9-CHOAc-CHCl_2$, avec les caractéristiques suivantes:

$E_{1,2} = 100^\circ$ Rdt: 84 %

Spectre I.R. $\nu_{C=O} = 1756 \text{ cm}^{-1}$

Analyse: $C_8H_{14}O_2Cl_2$ Calc. %: Cl 33,27

Tr. : 33,08

- . Acétate de dichloro-3,3 octyle-2 $C_5H_{11}-CCl_2-CHOAc-CH_3$, avec les caractéristiques suivantes:

$E_{1,2} = 105^\circ$ Rdt: 86 %

Spectre I.R. $\nu_{C=O} = 1756 \text{ cm}^{-1}$

Analyse: $C_{10}H_{18}O_2Cl_2$ Calc. % : 29,40

Tr. : 29,32

3.1. Préparation de l'ester d'énol 2₂₂ $Ph-CCl=CHOAc$

Nous indiquons ci-dessous les trois méthodes de préparation d'acétate d'énol de l'aldéhyde α -chlorophénylacétique.

A - Pyrolyse d'acétate de l'alcool phényl-2 dichloro-2,2 éthylique :

50 g de cet ester sont introduits dans un ballon de 100 cm³ surmonté d'un réfrigérant à reflux. Le ballon est chauffé dans un bain métallique, à 180-185°; à cette température, le dégagement de gaz est régulier, il se forme très peu de goudron. Il faut éviter d'augmenter la température, qui favorise la formation de produits lourds. Le dégagement arrêté, on refroidit le ballon, et distille l'ensemble des produits distillant entre 100 et 150°, sous 13 mm Hg. Ainsi on obtient 40 g de produits qui sont rectifiés, une première fraction entre 100 et 140° sous 13 mm Hg est un mélange d'aldéhyde α -chlorophénylacétique et son acétate d'énol. Ainsi on obtient 32 g d'acétate d'énol de l'aldéhyde α -chlorophénylacétique. Rdt.: 73 % avec les caractéristiques suivantes:

$$E_{1,3} = 143-145^\circ$$

$$\text{Spectre I.R. } \nu_{\text{C=O}} = 1774 \text{ cm}^{-1}$$

$$\text{Spectre R.M.N.} = \text{CHOAc (une raie)} \delta = 7,83 \text{ ppm (référence T.M.S.)}$$

$$\text{Analyse: C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{Cl} \quad \text{Calc. \%: Cl 18,03 C 61,08 H 4,61 O 16,27}$$

$$\text{Tr.} \quad : \quad 17,91 \quad 60,84 \quad 4,49 \quad 16,10$$

B Action d'anhydride acétique sur l'aldéhyde α -chlorophénylacétique

On chauffe à reflux pendant 12 heures un mélange de 10 g d'aldéhyde α -chlorophénylacétique et de 30 cm³ d'anhydride acétique. A la fin, le ballon est refroidi; et l'on verse le contenu du ballon dans 300 cm³ d'eau glacée. Le produit est extrait à l'éther, lavé, neutralisé avec une solution de HNaCO₃ à 10 %, et séché sur SO₄Na₂ anhydre. Toutes ces opérations sont réalisées entre 5 et 10°. On évapore le solvant sous pression réduite, et, par distillation, on obtient 11 g d'acétate d'énol attendu, à côté d'une faible quantité d'aldéhyde de départ. Rdt: 76 %. Il présente les mêmes caractéristiques que ci-dessus.

C Pyrolyse d'acétate de l'alcool phényl-1 dichloro-2,2 éthylique

30 g de cet ester sont introduits dans un ballon de 50 cm³ surmonté d'un réfrigérant à reflux. Le ballon est chauffé dans un bain métallique à 250-255°; à cette température, le dégagement de gaz est régulier. Le dégagement terminé, le ballon est refroidi. On distille l'ensemble des produits distillant entre 100 et 160° sous 13 mm Hg; ainsi on obtient 10 g de produits qui sont rectifiés. On obtient, de la même manière que dans le cas de pyrolyse d'ester précédent;

une première fraction qui est constituée par un mélange d'aldéhyde α -chlorophénylacétique et son ester d'énol et 5 g d'ester d'énol de cet aldéhyde α -chloré dont l'ensemble des propriétés sont celles indiquées ci-dessus.

3.2. Hydrolyse de l'acétate d'énol 2₂₂

0,05 M (10 g) de l'acétate d'énol 2₂₂, avec 150 cm³ de dioxanne, sont placés dans un ballon de 250 cm³ surmonté d'un réfrigérant ascendant. On ajoute 10 cm³ d'eau distillée avec 2 cm³ d'acide chlorhydrique ($d = 1,18$). Le mélange forme une seule phase. Le ballon est chauffé à reflux pendant 1 heure. On distille ensuite l'eau et le dioxanne en grande partie. Le résidu est distillé sous pression réduite. On obtient 6 g d'aldéhyde α -chlorophénylacétique, identifié avec un échantillon authentique. $E_{14} = 108^\circ$ Rdt: 75 %

3.3. Méthanolyse de l'acétate d'énol 2₂₂

A 0,05 M de l'acétate d'énol 2₂₂ et 0,05 M de méthanol sont placés dans un ballon de 50 cm³ hermétiquement bouché, et abandonnés pendant 5 jours à température ambiante. La solution devient jaune-verte. Par distillation, on obtient 3,2 g d'aldéhyde α -chlorophénylacétique. Rdt: 36 % et 2,8 g de produit de départ.

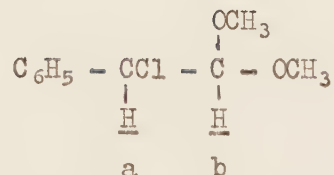
B 0,05 M (10 g) d'acétate d'énol 2₂₂, avec 30 cm³ de méthanol sont portés à reflux pendant 15 heures et distillés ensuite. On obtient un composé incolore avec les caractéristiques suivantes:

$$E_{14} = 134-135^\circ$$

Spectre I.R. de ce composé: ne présente aucune bande dans la région du carbonyle.

Son spectre de R.M.N.: possède un quadruplet centré à $\delta = 4,60$ ppm et deux raies non couplées à $\delta = 3,31$ et $3,08$ ppm en dehors des raies appartenant aux protons aromatiques, situées à $7,25$ ppm, dont l'intégration des surfaces relatives est dans les proportions 2:3:3; et 5, qui correspondent à la formule de l'acétal suivante:





On remarque que les deux protons a et b ayant le même déplacement chimique, donnent un couplage A,B. Les deux méthyles de méthoxy n'ont pas les mêmes déplacements chimiques, ce qui montre qu'ils ne sont pas magnétiquement équivalents et, par conséquent, la libre rotation autour de l'axe C-C a disparu. Cet acétal est préparé par reflux d'un mélange d'aldéhyde α -chlorophénylacétique et de méthanol en excès. On obtient, après 12 heures de reflux, son acétal avec le même rendement que précédemment (Rdt: 84 %). Les spectres I.R. et R.M.N. de ces deux produits sont superposables:

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Cl}$	Calc. %:	C 59,85	H 6,63	O 15,94	Cl 17,67
	Tr.	: 60,31	6,78	16,21	17,21



CHAPITRE III

•

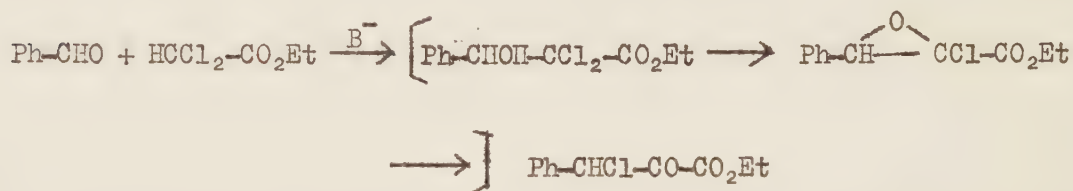
SYNTHÈSE DES CHLORO-EPOXYDES

1. HISTORIQUE

Les époxydes possédant un halogène angulaire fixé sur un même atome de carbone que l'oxygène ponté, sont des composés très peu connus. Il n'existe aucune méthode générale pour la synthèse de ces composés; les quelques méthodes isolées déjà décrites n'ont donné de résultats que dans un petit nombre de cas. L'halogène est, en général, le chlore, et parfois le brome. L'oxydation des chlorures vinyliques est la méthode la plus générale que l'on trouve dans la littérature. PRILESCHAJEW (40), par action de l'acide perbenzoïque sur les chloro-1 héptène-1 et chloro-2 octène-2, a séparé les chloro-époxydes correspondants. Cette méthode est appliquée avec succès par MOUSSERON (41) en série alicyclique, et DURGAFFAN (42) en série arylaliphatique. La méthode a échoué, avec le : trans-chloro-stilbène (43) et l' α -chloro-styrène (37) qui ont fourni, au lieu des époxydes attendus, leurs produits d'isomérisation. Il faut rattacher à ces essais l'autoxydation de l' α -bromo-styrène qui fournit uniquement le bromo-acétophénone (44). L'halogénéation directe des époxydes a été également tentée: WURTZ (45), par action du brome sur l'époxyéthane, a séparé un produit impur auquel il attribue la structure d'un bromo-1 époxy-1,2 éthane. La chloruration d'oxyde d'éthylène par l'hypochlorite de tertio-butyle (46) ou par le chlore en présence d'UV (47), a permis d'isoler le chloro-1 époxy-1,2 éthane qui a encore été obtenu par action d'un acide sur le carbonate de chloro-éthylène (48). Une chloruration analogue de l'époxyde de styrène a été indiquée par un brevet (49), mais sans aucune description du produit formé. On peut citer, parmi d'autres méthodes beaucoup moins générales, celle de SABANEJEFF (50) qui prétend avoir obtenu le chloro-1 époxy-1,2 éthane en chauffant le chloro-1 iodo-2 éthylène avec de l'eau à 140° et par action d'acide bromhydrique sur un acétoxy-époxyde qui a fourni l'époxyde bromé correspondant (51). Mais ils ne donnent aucune démonstration de structure de ces produits.

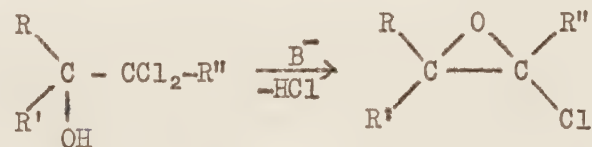
La méthode la plus prometteuse prend pour point de départ les alcools α,α -dichlorés qui se laissent déchlorhydrater, avec formation de chloro-époxyde: DEMOLE (23) semble avoir obtenu, avec de mauvais rendements, un premier exemple de ces composés, par action de la potasse sur le dibromo-éthanol. Un essai analogue plus récent (48) a conduit à un échec, avec le dichloro-éthanol. Il en est de même avec l'isopropanol (52) et avec les alcools α -dichlorés tertiaires (27) et secondaires (53).

La condensation du dichloracétate d'éthyle (18) ou du chlorure de benzylidène (54) avec l'aldéhyde benzoïque semble avoir échoué (19). En effet, McDONALD et son coll. (19) ont montré que le chloro-époxyde obtenu par l'équipe russe au moyen de la condensation du dichloracétate d'éthyle sur l'aldéhyde benzoïque dans les conditions de la réaction de DARZENS (18) n'était en réalité que la cétone α -chlorée de transposition.



Donc, jusqu'ici, il n'existait aucune méthode générale pour la synthèse des chloro-époxydes.

Parmi ces méthodes, c'est l'action d'une base forte sur les alcools α,α -dichlorés que nous avons employée de façon exclusive. La réaction a lieu à froid, plus au moins rapidement, suivant les exemples. Elle nous a donné d'excellents résultats :



Les conditions exactes de la réaction sont variables avec le type d'alcool dichloré et ses substituants.

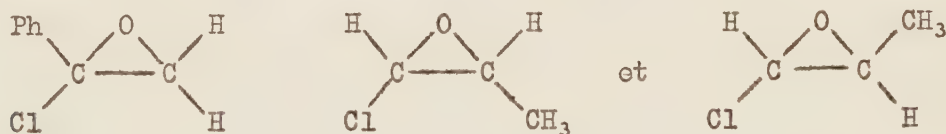
Suivant le nombre et la place des substituants carbonés dans le chloro-époxyde, on peut envisager 5 types différents, dont certains peuvent présenter l'isomérisie cis-trans : chloro-1 et chloro-2 époxydes-1,2; chloro-1 époxydes dialcoylés en 1,2 ou 2,2; chloro-époxydes trialcoylés .

Dans chaque type, la nature aliphatique ou aromatique des substituants provoque encore des différences dans la facilité de préparation et dans les propriétés. Nous avons préparé quelques exemples dans chacun de ces groupes en vue d'étudier l'influence des substituants sur le cycle époxydique, tant sur leur stabilité que sur la perturbation qu'ils apportent sur le sens d'ouverture de ce cycle. Certains de ces composés sont faciles à isoler. D'autres n'ont pu être obtenus et étudiés qu'en solution.

Dans ce chapitre, nous étudierons les préparations, les propriétés physiques et la stabilité des chloro-époxydes. Les propriétés chimiques autres que leur isomérisation feront l'objet du chapitre IV.

2. PRÉPARATION

Comme base forte on peut utiliser la soude ou la potasse aqueuse, à une température voisine de 5°. On est alors en milieu hétérogène. On obtient ainsi un bon rendement dans le cas de l'alcool phényl-2 dichloro-2,2 éthylique donnant un chloro-époxyde appartenant au premier groupe. L'alcool dichloro-propylique conduit à un exemple du deuxième groupe.



Dans les autres cas, l'attaque est lente et entraîne souvent des réactions parasites. La réaction est alors beaucoup plus vive en milieu homo-

gène et les rendements sont meilleurs en utilisant la potasse éthanolique. Dans tous les cas, on a réalisé l'opération sans chauffer, à température ordinaire pour les alcools α -dichlorés aliphatiques, à 0° pour la plupart des dérivés contenant un groupe phényle, et à -10° pour l'exemple diphénylé et pour l'obtention des chloro-époxydes du type 5, trialkylé. On ajoute, à une solution d'alcool dichloré en solution dans CCl_4 un léger défaut de potasse dans l'alcool absolu. La disparition du caractère basique du mélange indique la fin de la réaction. Elle se produit immédiatement dans le cas du diphényl-1,2 chloro-époxyéthane et phényl-1 chloro-1 méthyl-2 époxy-1,2 propane, et au bout d'un temps variable compris entre quelques minutes et quelques heures dans les autres cas (5 à 8 heures pour le phényl-1 chloro-2 époxyéthane entre 18 et 28°).

On a préparé ainsi 15 chloro-époxydes. Parmi eux, 10 ont été isolés par distillation. Les rendements varient entre 30 à 80 %; pour 5 d'entre eux, la stabilité est trop faible pour permettre la distillation, même sous 0,01 mm de mercure. On les a étudiés en solution dans CCl_4 , maintenue à basse température (-10°); leurs propriétés spectrales et leurs transformations chimiques sont les mêmes que pour les produits isolés. On vérifie par l'infrarouge l'absence totale ou presque totale de l'alcool dichloré de départ, ainsi que des produits carbonylés qui se forment par isomérisation spontanée.

Les produits obtenus, avec une partie de leurs propriétés, sont rassemblés d'après leur type de structure dans les tableaux n^{os} 7 à 10.

Tableau n° 7 - Groupes 1 et 2

Π^0	$ \begin{array}{c} (a)R \\ \diagdown \\ C - C \\ \diagup \quad \diagdown \\ (b)R' \quad O \quad Cl \end{array} $ $ \begin{array}{c} R''(c) \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ O \end{array} $	Eb/ mmHg	Rdt	I.R. cm ⁻¹	R.M.N. δ ppm	Δ	Produit de transposition
β_1	$ \begin{array}{c} H \quad \quad Ph \\ \diagdown \quad \diagup \\ C - C \\ \diagup \quad \diagdown \\ H \quad O \quad Cl \end{array} $	48/0,1	61	2990 1200 910	Deux doublets 2,80 (1H) (a) 3,23 (1H) (b)	100 130	Ph-CO-CH ₂ Cl Ph-CHCl-CHO
β_2	$ \begin{array}{c} H \quad \quad H \\ \diagdown \quad \diagup \\ C - C \\ \diagup \quad \diagdown \\ Ph \quad O \quad Cl \end{array} $			1200 918 925 800	Deux doublets 3,95 (a) 5,20 (c)		Ph-CHCl-CHO
β_3	$ \begin{array}{c} H \quad \quad H \\ \diagdown \quad \diagup \\ C - C \\ \diagup \quad \diagdown \\ CH_3 \quad O \quad Cl \end{array} $	47/510	32	3020 1178	3,11 (1H) (a) 1,31 (3H) (b)	70	CH ₃ -CHCl-CHO
β_4	$ \begin{array}{c} CH_3 \quad \quad H \\ \diagdown \quad \diagup \\ C - C \\ \diagup \quad \diagdown \\ H \quad O \quad Cl \end{array} $			1290 960 872	4,80 (1H) (c) 1,41 (3H) (a) 3,11 (1H) (b) 5,01 (1H) (c)		
β_5	$ \begin{array}{c} H \quad \quad H \\ \diagdown \quad \diagup \\ C - C \\ \diagup \quad \diagdown \\ C_2H_5 \quad O \quad Cl \end{array} $	58/120	58	3024 1295	2,96 (1H) (a) 5,11 (1H) (c)	80	C ₂ H ₅ -CHCl-CHO
β_6	$ \begin{array}{c} C_2H_5 \quad \quad H \\ \diagdown \quad \diagup \\ C - C \\ \diagup \quad \diagdown \\ H \quad O \quad Cl \end{array} $			1264 936 876	2,96 (1H) (b) 4,83 (1H) (c)		
β_7	$ \begin{array}{c} H \quad \quad H \\ \diagdown \quad \diagup \\ C - C \\ \diagup \quad \diagdown \\ C_4H_9 \quad O \quad Cl \end{array} $	51/13	70	3018 1295	2,98 (1H) (a) 5,06 (1H) (c)	150 180	C ₄ H ₉ -CHCl-CHO
β_8	$ \begin{array}{c} C_4H_9 \quad \quad H \\ \diagdown \quad \diagup \\ C - C \\ \diagup \quad \diagdown \\ H \quad O \quad Cl \end{array} $			1280 923 876	2,98 (1H) (b) 4,76 (1H) (c)		

Tableau n°8 - Groupe 3

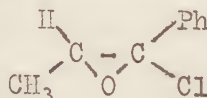
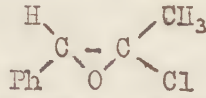
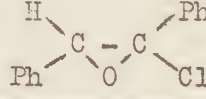
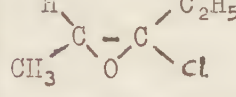
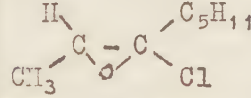
3 ₉		56/0,05	80	1300 1020 895	2,98 (1H) (a) 1,55 (3H) (b)	140	Ph-CO-CHCl-CH ₃ Ph-CHCl-CO-CH ₃
3 ₁₀		56-8/0,1	60	1275 1003 885	3,78 (1H) (a) 1,85 (3H) (c)		Ph-CHCl-CO-CH ₃
3 ₁₁				1280 950 889	3,88 (1H) (a)	90	Ph-CHCl-CO-Ph.
3 ₁₂		26-8/14		3008 1290 908	2,95 (1H) (a) 1,45 (3H) (b)	120	CH ₃ -CHCl-CO-C ₂ H ₅
3 ₁₃		78-80/20	80	3008 1260 913	2,88 (1H) (a) 1,41 (3H) (b)	180	CH ₃ -CHCl-CO-C ₅ H ₁₁

Tableau n°9 - Groupe 4

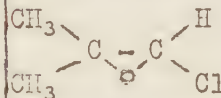
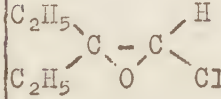
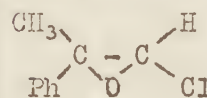
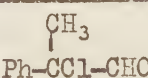
3 ₁₄				1283 925	1,33 (3H) (a) 1,43 (3H) (b) 4,85 (1H) (c)		(CH ₃) ₂ Cl-CHO CH ₂ =CCH ₃ -CHO
3 ₁₅		36-8/15	75	1275 925	4,96 (1H) (c)	90	(C ₂ H ₅) ₂ CCl-CHO CH ₃ -CH-C-CHO C ₂ H ₅
3 ₁₆				1305 915 900	1,60 (1H) (a) 5,06 (1H) (c)	50	

Tableau n° 10 - Groupe 5

3 ₁₇	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{Ph} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} - \text{O} - \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{Cl} \end{array}$			1230 953 890	1,65 (3H) (a) 1,03 (3H) (b)	50	$\begin{array}{l} \text{Ph-CO-CCl(CH}_3)_2 \\ \text{Ph-CO-C=CH}_2 \\ \quad \\ \quad \text{CH}_3 \end{array}$
3 ₁₈	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} - \text{O} - \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{Ph} \quad \text{Cl} \end{array}$			1265 932	1,51 (3H) (a) 1,81 (3H) (c)		
3 ₁₉	$\begin{array}{c} \text{Ph} \quad \text{CH}_3 \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} - \text{O} - \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3 \quad \text{Cl} \end{array}$			870	1,98 (3H) (b) 1,63 (3H) (c)	60	$\begin{array}{c} \text{Ph} \\ \\ \text{C} - \text{CO-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \text{Cl} \end{array}$

3. PREUVES DE STRUCTURE

C'est grâce aux spectroscopies infrarouge (I.R.) et de résonance magnétique nucléaire que l'on peut déterminer la structure des composés obtenus par action d'une base sur les alcools α, α -dichlorés.

3.1 Spectre infrarouge (I.R.)

Le spectre I.R. d'un chloro-époxyde fraîchement distillé (quand il est possible de le distiller) ne présente aucune bande dans les régions d'absorption de l'hydroxyle ($3300-3600 \text{ cm}^{-1}$) et du carbonyle ($1650-1750 \text{ cm}^{-1}$), ce qui démontre l'absence de l'alcool α, α -dichloré de départ et des composés carbonylés de transposition. Les points d'ébullition des chloro-époxydes, souvent plus bas que ceux des dérivés carbonylés α -chlorés isomères, montrent également qu'il s'agit bien d'un monomère et qu'il n'existe pas de dimère ou de polymère.

Les chloro-époxydes présentent deux bandes caractéristiques des composés de ce genre: oxiranne (55) et époxy-éther (56), l'une entre 1200 et 1300 cm^{-1} , l'autre voisine de 800 cm^{-1} . En effet, les bandes qui sont attribuées aux chloro-époxydes n'existent pas dans les spectres des alcools α, α -dichlorés et des composés carbonylés de transposition. Les spectres des époxydes chlorés possédant de l'hydrogène sur les carbones du cycle présentent une bande vers 3000 cm^{-1} .

3.2. Spectre de R.M.N.

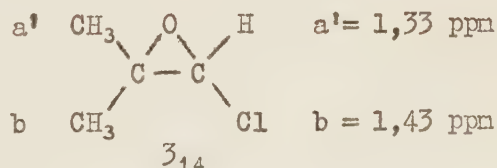
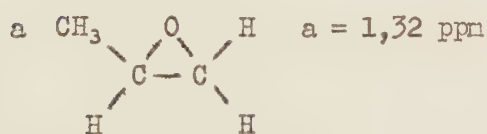
L'interprétation des spectres de R.M.N. de ces composés confirme, non seulement les formules proposées, mais montre, dans certains exemples, l'existence d'un mélange de deux isomères cis et trans. Ils diffèrent dans l'ensemble nettement des spectres des composés de départ et de transposition. Leur comparaison nous a permis de déterminer la stéréochimie des chloro-époxydes que nous avons préparés.

4. STÉRÉOCHIMIE DES CHLORO-ÉPOXYDES

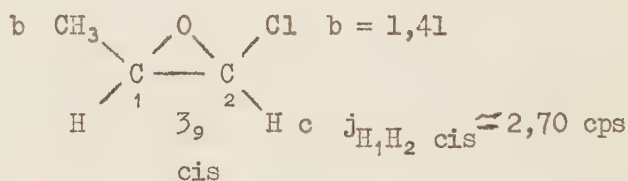
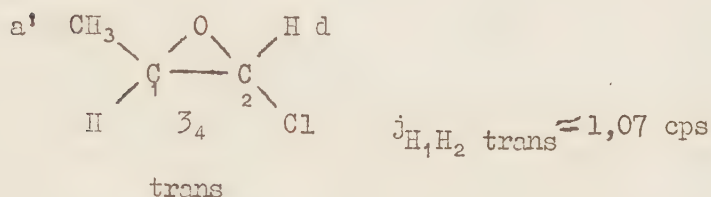
Nous avons attribué à chacun des chloro-époxydes obtenus une structure géométrique déterminée. Cette attribution est basée sur l'interprétation des spectres de R.M.N. de ces chloro-époxydes.

Par une simple analyse et comparaison de ces spectres, on peut facilement déterminer la structure de ces composés figurant sur les tableaux n^{os} 7 à 10. Nous avons remarqué, par l'interprétation du spectre de R.M.N. du chloro-1 époxy-1,2 isobutane 3₁₄, que le champ magnétique induit du chlore avait une influence considérable sur celui des groupements situés en position cis et provoquait un déplacement chimique net vers les champs faibles des protons de ce groupement; sur le spectre de R.M.N. de ce chloro-époxyde on observe deux raies de CH₃, situées à 1,33 et 1,43 ppm. La raie située à 1,33 ppm est, d'autre part, très analogue à celle que donne la littérature pour le CH₃ de l'époxy-1,2 propane: $\delta_{CH_3} = 1,32$ ppm.

On peut en déduire que la raie à 1,43 ppm appartient au proton du méthyle situé en position cis du chlore.



Cette comparaison nous permet maintenant d'interpréter les spectres de R.M.N. des mélanges des deux chloro-époxydes cis 3₅, 3₇ et trans 3₆, 3₈ du groupe 2 (voir tableau n° 7). En effet, le spectre de R.M.N. du chloro-1 époxy-1,2 propane possède deux doublets centrés à 1,31 et 1,41 ppm de CH₃. L'analyse des positions de ces raies avec celles du chloro-époxyde 3₁₄ montre bien qu'il s'agit d'un mélange des deux isomères cis et trans et permet de déterminer la constante de couplage $j_{H_1H_2}$. La distinction entre les déplacements chimiques des protons c et d (cis et trans) est très facile: d'une part, la quantité des



deux isomères obtenus par la méthode déjà décrite (voir paragraphe 2) est très variable et, par l'intégration relative des surfaces, on peut séparer les raies appartenant à chacun de ces deux isomères; d'autre part, nous avons trouvé que, par transposition acido-catalytique, le chloro-époxyde cis 3₃ se transpose plus rapidement que son isomère trans. Ainsi on remarque la diminution simultanée des doublets situés à 1,41 et 5,01 ppm. La constante de couplage de ce doublet à 5,01 ppm est plus grande que celle du doublet à 4,80 ppm. Donc, par comparaison de ces trois spectres de R.M.N. nous avons pu déterminer la structure et la position de chaque composé. Par une étude comparative, nous avons trouvé les résultats figurant sur le tableau n° 11.

Ces résultats expérimentaux sont en accord avec ceux de la littérature. La stéréochimie des époxydes de formule



a été déjà bien étudiée par résonance magnétique nucléaire, et la constante de couplage $j_{\text{H}_1\text{H}_2}$ cis et trans est déterminée (57). On a constaté que cette constante $j_{\text{H}_1\text{H}_2}$ cis est plus grande que $j_{\text{H}_1\text{H}_2}$ trans, contrairement au cas des protons sur une double liaison où $j_{\text{trans}} > j_{\text{cis}}$. Le substituant X peut être un H, R, CN, CO₂Et, OCH₃, OAc, CH₂Cl.

Il en serait donc de même dans le cas des chloro-époxydes où $j_{\text{H}_1\text{H}_2}$ cis = 2,70 cps $>$ $j_{\text{H}_1\text{H}_2}$ trans = 1,0 cps.

5. STABILITÉ ET ISOMÉRISATION

5.1 Isonérisation thermique

Tous ces chloro-époxydes possèdent une stabilité limitée. A une température qui dépend de leur type et de leur structure, ils subissent une isonérisation spontanée en composé carbonylé, avec migration d'halogène. Une isonérisation semblable avec migration exclusive de chlore a été observée par ZELF et SCHRAMM (48) qui, avec le chloro-époxy-éthane, ont obtenu la dinitrophénylhydrazone du chloracétaldéhyde, et par MOUSSERON (41 b.), et Mc DONALD (58) avec le chloro-époxy-cyclohexane:



On obtient ainsi des chloro-cétones ou, lorsque R'' = H, des chloroaldéhydes. La transposition est souvent fortement exothermique et peut prendre une allure violente. C'est le cas, spontanément, avec le phényl-1 chloro-2 époxy-1,2 éthane.

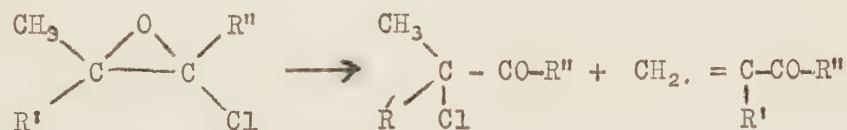
et avec les exemples du type 5 lorsqu'on les chauffe au dessus de 50°.

Le plus souvent, la transposition est lente à température ordinaire. Elle se produit également à froid. Ainsi, le phényl-1 méthyl-1 chloro-2 époxy-éthane, le chloro-1 méthyl-2 époxy-1,2 propane et le chloro-1 éthyl-2 époxy-1,2 butane ne se conservent, même à - 15°, que pendant quelques jours. Les composés les plus stables sont les époxydes purement aliphatiques du groupe 3. Ils se maintiennent plusieurs mois à - 5°. La transposition devient rapide, mais sans être violente, à 120° pour le chloro-3 époxy-2,3 butane, et à 180° pour le chloro-3 époxy-2,3 octane.

Au contraire, certains exemples sont tellement instables que leur distillation est impossible, même sous 0,1 mm de mercure. Les dérivés phénylés surtout sont très fragiles. La fragilité est maximale quand la molécule est très dissymétriquement substituée; c'est le cas de l'époxyde 3₁₆ du groupe 4.

Seuls ont pu être distillés sous un vide égal ou inférieur à 0,1 mm Hg, le phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 éthane, le phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 propane et le phényl-1 chloro-2 époxy-1,2 propane.

L'isomérisation thermique des chloro-époxydes conduit uniquement au dérivé carbonylé avec migration du chlore pour les exemples des groupes 1 à 3. Pour les exemples des groupes 4 et 5, la formation des composés carbonylés α -chlorés est en compétition avec celle des composés α,β -éthyléniques, qui correspond à une perte d'HCl:



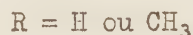
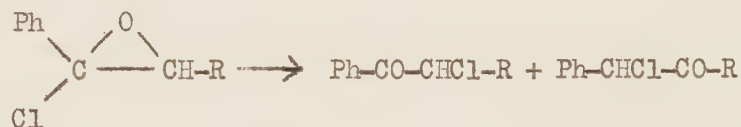
Nous montrerons que ces composés α,β -éthyléniques sont des dérivés directs des chloro-époxydes et non pas de ceux de leur isomère carbonylé.



5.2 Isonérisation catalytique

A côté de l'isonérisation thermique, on observe un effet catalytique par les acides. Pour conserver les chloro-époxydes, il est nécessaire de les maintenir, non seulement à froid, mais en flacon hermétiquement bouché. En effet, l'humidité de l'air risque de provoquer une hydrolyse formant HCl, qui agit comme catalyseur et accélère l'isonérisation. On constate la même accélération par addition d'acide trifluoroacétique, par exemple avec les alcoyl-1 chloro-1 époxy-1,2 propane (groupe 3).

Dans un petit nombre de cas, l'effet catalytique provoque, en plus de l'effet cinétique, un changement partiel de l'orientation dans la transposition. C'est vrai avec le phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 éthane et avec le phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 propane.



Cela arrive dans ces exemples chaque fois qu'on laisse la transposition se réaliser de façon violente, ce qui provoque une légère décomposition avec dégagement de HCl. On obtient le même effet à basse température après l'addition de HCl. La transposition reste, par contre, univoque avec l'orientation habituelle, quand on laisse se réaliser à froid ou si, à température un peu plus élevée, on prend soin de neutraliser HCl par addition de quinoléine. Le mécanisme de cet effet sera discuté dans le chapitre 6.

On trouve dans les tableaux 7 à 10 les températures de décomposition et les produits d'isonérisation identifiés.

L'identification des produits de la transposition a été faite dans tous les cas par comparaison avec des produits authentiques, préparés de façon indépendante. Ce sont les spectres I.R. et R.M.N., ainsi que la chromatographie en phase vapeur (C.P.V.) qui ont été utilisés.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les conditions de la réaction de la potasse ou de la soude sur les alcools α, α -dichlorés nous ont obligé à effectuer cette réaction dans des milieux différents et selon des techniques déterminées. Nous décrivons ci-dessous les deux méthodes principales et précisons séparément les conditions expérimentales dans le cas de chaque exemple.

1. LES REACTIONS EN MILIEU HÉTÉROGÈNE

1.1 Préparation du phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 éthane

2.1 g (0,11 M) de phényl-2 dichloro-2,2 éthanol en solution dans 100 cm³ d'éther sont introduits dans un tricol de 250 cm³ surmonté d'une ampoule à brome, d'une sortie d'air, d'un thermomètre et muni d'un agitateur magnétique. La solution refroidie à 0° est maintenue entre 0 et 5° et agitée énergiquement pendant l'addition goutte à goutte de 40 cm³ (0,10 M) de solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10 %. A température ambiante, la basicité décroît rapidement après la fin de l'addition de la solution alcaline. Par contre, à froid (entre 0 et 5°), la diminution de pH est plus lente (environ 30 mn). Le milieu devenu acide est aussitôt séparé. La couche étherée est séparée, lavée une fois à l'eau glacée et séchée sur SO₄Na₂ anhydre à froid. Le solvant est évaporé sous vide à froid (sinon il y a risque d'explosion). La distillation effectuée immédiatement sous un vide poussé fournit 9 g d'époxyde chloré sous la forme d'un liquide incolore et fortement lacrynogène.

$E_{0,1} = 48^\circ$; Rdt: 61 % (par rapport à la soude).

Analyse: C₈H₇OC1 Calc. %: Cl 22,93

Tr : 22,60

1.2 Transposition du phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 éthane

Ce composé, conservé au réfrigérateur (-15°), se transpose très lentement (3 à 4 semaines) en chlorure de phénacyle pur cristallisé sans trace d'aldéhyde chloré; conservé à la température ambiante ($22-25^{\circ}$) en flacon hermétiquement bouché, il se transpose doucement en quelques heures en cette même cétone chlorée pure. Par contre, à chaud, la transposition n'est plus univoque. Si l'on chauffe progressivement au bain d'huile 1,9 g d'époxyde chloré, placé dans un ballon de 25 cm³ surmonté d'un réfrigérant ascendant, une réaction fortement exothermique a lieu vers 130° . On laisse refroidir le liquide et on détermine ses spectres de R.M.N. et I.R. Le dosage par C.P.V. et R.M.N. (les protons de l'aldéhyde et de la cétone) a montré dans un exemple que ce liquide était constitué par un mélange de 40 % d'aldéhyde α -chloro-phénylacétique et de 60 % de chlorure de phénacyle. Mais ces rapports sont tout à fait variables. Ces aldéhyde et cétone α -chlorés sont identifiés par C.P.V. avec les produits préparés, de manière certaine, par des voies indépendantes et par l'analogie que présentent leurs spectres I.R. et de R.M.N. avec ceux des produits authentiques.

Si l'on ajoute une goutte d'acide chlorhydrique concentré ($d = 1,18$) dans un ballon contenant cet époxyde, une transposition pareille à celle de la pyrolyse se produit.

1.3. Chloro-1 époxy-1,2 propane

13 g (0,11 M) de dichloro-1,1 propanol-2 sont placés dans un ballon comme précédemment, et refroidis à 5° . L'addition de 28 cm³ (0,10 M) de solution aqueuse d'hydroxyde de potassium est effectuée entre 6 et 10° . Après 1 heure d'agitation entre 10 et 15° le milieu devient neutre et rapidement acide. On sépare tout de suite la couche organique plus dense et on laisse à froid (-15°) pendant 16 heures. Ainsi, une grande partie d'eau est séparée par congélation. Le liquide séparé est alors séché sur SO_4Mg anhydre à froid. Le chloro-époxyde brut ainsi obtenu est évaporé sous 15 mm Hg. Les vapeurs sont séchées dans un tube rempli de Cl_2Ca (bien séché par avance), et condensées dans un piège refroidi à -70° (carboglance-acétone). Le liquide obtenu est distillé sous pression

réduite. On obtient ainsi 3 g de chloro-époxyde pur.

$E_{510} = 47^{\circ}$

Rdt: 32 %

Analyse: C_3H_6OCl Calc. %: Cl 38,32 C 38,92 H 5,44 O 17,29

Tr. : 38,16 39,20 5,51 17,16

1.4 Transposition du chloro-1 époxy-1,2 propane

Dans une solution de 0,5 g de chloro-époxyde dans 0,75 cm³ de CCl_4 on ajoute une goutte de CF_3-CO_2H , à température ambiante (22°). Au bout de 15 mn, le chloro-époxyde se transpose en α -chloropropanal.

5 g de chloro-époxyde sont chauffés dans un petit appareil à distiller au moyen d'un bain d'huile; vers 70° le composé commence à bouillir, et à se décomposer. On obtient, après distillation, 3 g d' α -chloropropanal, identifié par C.P.V. avec l'aldéhyde préparé par une autre voie.

$E_{760} = 83-86^{\circ}$. Ses spectres de R.M.N. et I.R. sont superposables à ceux de l'aldéhyde authentique.

2. REACTIONS EN MILIEU HOMOGÈNE

2.1 Phényl-1 chloro-2-époxy-1,2 éthane

On introduit 21 g (0,11 M) de phényl-1 dichloro-2,2 éthanol en solution dans 80 cm³ de CCl_4 et on refroidit à 0°, dans un ballon équipé comme précédemment. On ajoute, en agitant, et en maintenant la température entre 0 et 5°, 56 cm³ (0,10 M) de solution éthanolique de KOH. Au bout de 7 à 8 heures d'agitation entre 0 et 5°, le milieu devient neutre (à température plus élevée (20-25°), la neutralisation est plus rapide, mais le produit de transposition est dominant). Le mélange est versé dans une ampoule à décanter, avec 100 cm³ d'eau glacé; et fortement agité. La couche organique est lavée encore une fois à l'eau glacé (100 cm³) et séchée sur SO_4Mg anhydre (20 g). En effectuant toutes les opérations à froid, il se forme seulement très peu de composé de transposition du chloro-époxyde. La solution ainsi obtenue est utilisée pour déterminer les spectres de R.M.N. et I.R. du chloro-époxyde en solution. Ces deux spectres montrent

l'existence d'une grande quantité de chloro-époxyde en présence de l'alcool α -dichloré de départ. Les caractères optiques de ce composé sont indiqués sur le tableau n°7.

2.2 Transposition du phényl-1 chloro-2 époxy-1,2 éthane

Ce chloro-époxyde, en solution, se transpose doucement, même à -15° , en peu de temps. La solution obtenue ci-dessus est traitée comme suit: le solvant est évaporé sous 14 mm Hg et condensé dans un piège refroidi à -75° (carboglaco-acétone); on récupère ainsi 80 % du solvant utilisé. Le spectre I.R. du composé brut obtenu montre une augmentation sensible de $C=O$ (1735 cm^{-1}). Si l'on essaie de distiller ce composé brut, il se décompose violemment vers 30° , avec dégagement d'une quantité considérable de chaleur. On rectifie l'ensemble des composés distillant entre $50-80^{\circ}$ sous 0,1 mm Hg. On obtient ainsi, à partir de (0,11 M) d'alcool α,α -dichloré de départ, 8 g d' α -chloro α -phényl-éthanal pur $E_{1,5} = 100-102^{\circ}$; Rdt: 53 %. Cet aldéhyde a été identifié avec le produit authentique par les méthodes habituelles (C.P.V. et ses spectres).

2.3 Phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 propane

23 g (0,11 M) de phényl-1 dichloro-1,1 propanol-2 avec 80 cm^3 de CCl_4 sont placés dans un ballon, comme précédemment, et refroidis à 0° . L'addition de 56 cm^3 (0,10 M) de solution de KOH alcoolique à 10 %, suivie des autres opérations, est effectuée de la même façon que précédemment. Après 30 mn environ, le milieu devient neutre. Après évaporation du solvant de la manière habituelle, le chloro-époxyde est distillé sous pression de 0,05 mm Hg. C'est un liquide incolore et très lacrymogène; ses propriétés spectrales sont indiquées sur le tableau n°8. Le chloro-époxyde une fois purifié peut être distillé sous une pression plus élevée (15 mm Hg). On obtient ainsi 14 g de chloro-époxyde pur. $E_{0,05} = 54^{\circ}$; $E_{1,5} = 104^{\circ}$ Rdt.: 80 %.

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_9\text{OCl}$ Calc. %: Cl 21,02
Tr. 20,75

2.4 Transposition du phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 propane

Ce chloro-époxyde, comme son isomère inférieur, 3, se transpose doucement, après deux jours à température ambiante, en une seule cétone α -chlorée, l' α -chloropropiophénone. Si l'on distille le composé brut obtenu par action de KOH sur l'alcool α, α -dichloré correspondant, sous 15 mm Hg, il se décompose avant d'être distillé. On obtient alors par distillation un mélange des deux cétones α -chlorées isomères mentionnées ci-dessous. Il en est de même lors de sa pyrolyse sous pression atmosphérique: 2 g de ce chloro-époxyde sont chauffés dans un ballon de 25 cm³ surmonté d'un réfrigérant, au moyen d'un bain d'huile. Il se décompose vers 130-140°. La chaleur dégagée porte à reflux le contenu du ballon. Le spectre de R.M.N. du liquide refroidi montre qu'il s'agit d'un mélange contenant 45 % de phényl-1 chloro-1 acétone (l' α -chlorophényl-acétone) et 55 % d' α -chloropropiophénone (ce pourcentage est toutefois variable). Ceci est confirmé par C.P.V. des produits fraîchement distillés.

2.5 Phényl-2 chloro-1 époxy-1,2 propane

Ce composé est préparé de la même façon que son homologue inférieur, le phényl-1 chloro-2 époxy-1,2 éthane. La réaction est plus rapide et le milieu devient neutre après 1 heure (environ) de contact des deux réactifs. Il a été mis en évidence par ses caractères spectraux. (voir tableau n°9).

2.6 Transposition du phényl-2 chloro-1 époxy-1,2 propane

Le composé brut en solution dans CCl₄ obtenu par la réaction ci-dessus peut être conservé pendant quelques jours à froid (-15°). Il se transpose doucement à température ambiante, au bout de 24 heures, en α -phényl α -chloro-propanal (l'aldéhyde α -chlorhydratropique).

Le composé brut obtenu après évaporation du solvant sous 14 mm Hg de manière habituelle, se décompose violemment vers 50° quand on essaie de le distiller sous pression de 0,1 mm Hg. La chaleur dégagée suffit pour distiller une grande partie du produit de transposition. L'ensemble des produits distillant

entre 45 et 80° est rectifiés. A partir de 0,11 M d'alcool dichloré de départ, on obtient 11 g d'aldéhyde α -chlorhydratropique.

$E_{0,2} = 58^\circ$; $E_{1,5} = 90^\circ$ Rdt: 65 %

Cet aldéhyde est identifié avec un échantillon préparé par la méthode suivante:

2.7 Préparation de 1' α -chloro α -phényl prop~~al~~anal

Cet aldéhyde α -chloré était inconnu. Il est facilement préparé par chloruration de 1'aldéhyde hydratropique commercial selon la méthode décrite par STEVENS (59). La chloruration est effectuée entre 8 et 10°. Ses caractères spectraux sont les suivants:

$E_{1,5} = 90^\circ$ Rdt: 77 %

Spectre I.R.: $\nu_{\text{CHO}} = 270,7$ et $\nu_{\text{C=O}} = 1730 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N.: $\delta_{\text{CHO}} = 9,36 \text{ ppm}$ (1 H), $\delta_{\text{CH}_3} = 1,92 \text{ ppm}$ (3 H),
 $\delta_{\text{C}_6\text{H}_5} = 7,4 \text{ ppm}$ (5 H)

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_9\text{OCl}$ Calc. %: C 64,15 H 5,34 O 9,49 Cl 21,07

Tr. : 64,20 5,42 9,49 20,90

2.8 Phényl-1 chloro-2 époxy-1,2 propane

Il a été préparé de la même manière que son isomère: le phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 propane. Au cours de sa distillation, ce composé subit une décomposition partielle et le chloro-époxyde obtenu contient normalement entre 5 et 10 % de cétone α -chlorée de transposition. La réaction est toutefois plus lente que pour son isomère: il faut 2 heures environ, au lieu de 30 mn. On obtient le chloro-époxyde sous la forme d'un liquide légèrement jaune et lacrymogène.

$E_{0,1} = 56-58^\circ$ Rdt: 60 %

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_9\text{OCl}$ Calc. %: Cl 21,02

Tr. : 20,89

Transposition de phényl-1 chloro-2 époxy-1,2 propane :

Ce chloro-époxyde, à l'état pur et à froid (-5°) se transpose en α -chloro-phénylacétone très lentement. Après deux mois à cette température, un dosage par R.M.N. montre la transposition de 30 % du chloro-époxyde en cétone α -chlorée.



Si on chauffe 5 g de chloro-époxyde fraîchement distillé dans un ballon de 25 cm³ surmonté d'un réfrigérant à reflux au moyen d'un bain d'huile, il se transpose au cours de sa pyrolyse sans donner un point de décomposition reproductible. Le produit, chauffé jusqu'à 180° est refroidi. On obtient alors, par distillation sous pression réduite (14 mm Hg), 3g de cétone de transposition. Rdt: 60 %.

Cette cétone est identifiée avec l' α -chlorophénylacétone préparée par une autre voie.

2.9 Phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 isobutane

La réaction de la potasse alcoolique sur le phényl-1 dichloro-1,1 méthyl-2 propanol-2 est très violente, et le chloro-époxyde obtenu très peu stable. Ainsi cette réaction est faite à température plus basse que les précédentes. L'addition de la solution basique est effectuée entre -10 et -5°. Le milieu devient neutre très rapidement, 5 mn après la fin de l'addition. Le chloro-époxyde brut obtenu en solution dans CCl₄ est utilisé pour effectuer ses spectres de R.M.N. et I.R. C'est ainsi qu'il est mis en évidence.

2.10 Transposition du phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 isobutane

Ce chloro-époxyde est très peu stable. A froid (-15°) et en solution, il se décompose lentement pour se transformer en deux cétones: l' α -chloro-isobutyrophénone et l' α -méthylacrylophénone, la dernière en faible quantité.

Si l'on essaie de distiller le composé brut après évaporation du solvant sous pression réduite (0,1 mm Hg), il se décompose violemment vers 50° avec dégagement d'une quantité considérable de HCl qui abaisse le vide à 2 mm Hg. La chaleur dégagée est suffisante pour distiller la majeure partie des composés de transposition. Les produits obtenus sont rectifiés. On obtient un mélange des deux cétones mentionnées ci-dessus, qui sont identifiées par C.P.V. avec les échantillons authentiques. Les spectres I.R. et de R.M.N. de ce mélange sont superposables à ceux du mélange synthétique des deux cétones en même proportion.

L' α -méthylacrylophénone est préparée par la méthode de STEVENS (60)
 $E_D = 38^\circ$. L' α -chloro-isobutyrophénone est obtenue par chloruration de

l'isobutyrophénone au moyen de SO_2Cl_2 , par la méthode de WYMAN (7).

$E_{14} = 110^\circ$

2.11 Phényl-2 chloro-3 époxy-2,3 butane

I_1 est préparé et mis en évidence exactement dans les mêmes conditions que son isomère précédent. I_1 est aussi instable et n'a pu être distillé. La durée de la réaction est également très courte.

2.12 Transposition du phényl-2 chloro-3 époxy-2,3 ^{butane}~~éthane~~

Le composé brut obtenu par la réaction ci-dessus est plus stable. On peut conserver ce chloro-époxyde en solution et à froid (-15°) pendant quelques jours; à la longue, il se transpose doucement en phényl-2 chloro-2 butanone-3.

Le composé brut obtenu après évaporation du solvant est fragile. Si l'on essaie de distiller ce produit sous 0,1 mm Hg il se décompose violemment vers 60° , comme son isomère. Mais la quantité d'HCl dégagée est moins importante.

Parmi les composés obtenus, nous avons pu séparer par distillation la phényl-2 chloro-2 butanone-3 à l'état pur. La formule de cette cétone α -chlorée est établie par ses spectres R.M.N. et I.R. Sa pureté est vérifiée par C.P.V. On obtient, à partir de 0,11 M d'alcool α, α -dichloré de départ, 9,5 g de cette cétone.

$E_{20} = 120$

Rdt: 52 %

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{OCl}$ Calc. %: C 65,75 H 6,07 O 8,76 Cl 19,41

Tr. : 65,9L 6,17 8,93 19,70

2.13 Diphenyl-1,2 chloro-1 époxy-1,2 éthane

Ce chloro-époxyde est préparé à partir du diphenyl-1,2 chloro-1 bromo-1 éthanol-2 et de potasse alcoolique, et identifié de la même façon et dans les mêmes conditions que le phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 isobutane. La réaction de KOH sur l' α, α -chloro-bromé est beaucoup plus rapide que pour les autres alcools et, dès la fin de l'addition de la solution alcoolique de KOH, le milieu devient acide. Pour ses caractères spectraux, voir le tableau n° 8.

2000

2.14 Transposition du diphényl-1,2 chloro-1 époxy-1,2 éthane

Le chloro-époxyde obtenu ci-dessus en solution dans CCl_4 se conserve bien à froid (-15°). A température ordinaire, il se transpose doucement en chlorure de désyle. Si l'on essaie de distiller ce composé, il se décompose vers 90° (sous 0,05 mm Hg); on ne peut le distiller, même sous pression très réduite (pompe à mercure); il se décompose à 90° avant distillation. On obtient, après recristallisation du produit formé à partir de 0,11 M d'alcool de départ, 18 g de chlorure de désyle souillé d'une faible quantité de bromure de désyle.

F = $66-67^\circ$

Rdt: 78-80 %

2.15 Chloro-1 époxy-1,2 butane

Après l'addition de KOH alcoolique selon la méthode habituelle, dans la solution étherée (100 cm^3) de dichloro-1,1 butanol-2, le mélange agité est laissé entre 15 et 20° . La durée de la neutralisation est de 3 heures environ. Le chloro-époxyde brut obtenu après évaporation du solvant sous pression réduite, (120 mm Hg) est distillé. On obtient, à partir de 0,11 M d'alcool α, α -dichloré, 6 g de chloro-époxyde sous la forme d'un liquide incolore d'odeur agréable.

$E_{120} = 58^\circ$

Rdt: 58 %

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_7\text{OCl}$	Calc. %:	C 45,08	H 6,62	O 15,01	Cl 33,27
	Tr. :	45,08	6,74	15,16	33,08

2.16 Transposition du dichloro-1 époxy-1,2 butane

Ce composé peut être conservé très longtemps à froid (-5°) dans un flacon hermétiquement bouché. A température ordinaire ($22 - 24^\circ$) il se transpose doucement en α -chlorobutanal. Il en est de même lors de sa décomposition thermique. 5 g de chloro-époxyde sont chauffés dans un appareil à distiller. Ce produit se décompose doucement en cours de distillation. On obtient 3,5 g d' α -chlorobutanal identifié par C.P.V. avec un échantillon préparé par voie indépendante.

2.17 Chloro-1 époxy-1,2 hexane

On effectue, de la même manière que précédemment, la réaction de KOH alcoolique sur le dichloro-1,1 hexanol-2 entre 15 et 20° . La durée de la réaction



est du même ordre que dans le cas précédent. A partir de 0,11 M d'alcool α,α -dichloré on obtient, par distillation 10 g de chloro-époxyde pur.

$E_{14} = 56^\circ$

Rdt: 66-70 %

Analyse: $C_6H_{11}OCl$ Calc. %: C 53,53 H 8,23 O 11,89 Cl 26,34

Tr. : 53,31 8,35 11,78 26,02

2.18 Transposition du chloro-1 époxy-1,2 hexane

Le chloro-époxyde à l'état pur est conservé plusieurs mois à froid (-5°) sans qu'il y ait une transposition notable. A température ambiante ($22-24^\circ$), il se décompose doucement pour fournir l' α -chloro-hexanal. Si l'on essaie de distiller ce composé à la pression atmosphérique, il commence à se décomposer lentement à partir de 100° . La décomposition est complète à $170 - 180^\circ$. Le produit obtenu est distillé sous pression réduite et fournit l' α -chloro-hexanol. $E_{14}=49^\circ$ Les caractères physiques sont les mêmes que celles de l'aldéhyde préparé à partir du n-hexanal et de SO_2Cl_2 .

2.19 Chloro-3 époxy-2,3 pentane

Ce chloro-époxyde est obtenu au moyen de la même méthode, par action de KOH alcoolique sur le dichloro-3,3 pentanol-2. La réaction dure 5 heures; par distillation du produit brut de la réaction après évaporation du solvant, on obtient 5 à 6 g de chloro-époxyde incolore à partir de 0,11 M d'alcool α,α -dichloré.

$E_{14} = 26-28^\circ$

Rdt: 44 à 50 %

Analyse: C_5H_9OCl Calc. %: Cl 29,40

Tr. : 29,12

Il faut noter que la formation de mousse rend difficile la distillation de ce composé sous une pression plus élevée.

2.20 Transposition du chloro-3 époxy-2,3 pentane

Ce chloro-époxyde ne peut être séparé du solvant (CCl_4 ou Et_2O) par distillation sous pression atmosphérique. Il se décompose au début de sa distillation, vers $115-120^\circ$. On obtient alors la chloro-2 pentanone-3 par distillation. $E_{b760} = 138-140$, Litt. = 135 et 145.

2.21 Chloro-3 époxy-2,3 octane

Il est préparé de la même façon que le chloro-époxyde précédent, par action de KOH alcoolique sur le dichloro-3,3 octanol-2. La durée de la réaction est de 5 heures environ. On obtient par distillation du composé brut, après évaporation du solvant, à partir de 0,11 M d'alcool α, α -dichloré, 13 g de chloro-époxyde incolore.

$E_{20} = 78-80^{\circ}$ Rdt: 80 %
Analyse: $C_8H_{15}OCl$ Calc. %: Cl 21,79
Tr. : 21,80

2.22 Transposition du chloro-3 époxy-2,3 octane

C'est un composé très stable; à température ambiante, après 3 mois, il est devenu légèrement jaune. Le spectre de R.M.N. de ce composé montre seulement l'existence de 20 % de chloro-2 octanone-3 de transposition. Si l'on chauffe 5 g de chloro-époxyde dans un ballon de 25 cm³ surmonté d'un réfrigérant à reflux, il décompose doucement vers 180°. On obtient, après distillation du composé obtenu, 3 g de chloro-2 octanone-3. $E_{12} = 78^{\circ}$. La formule de cette cétone est vérifiée par ses caractères spectraux.

2.23 Chloro-1 époxy-1,2 isobutanal

L'addition de 0,10 M de solution de KOH alcoolique à 10 % à une solution de 16 g (0,11 M) de dinéthyl dichloro méthyl carbinol dans CCl_4 est effectuée de la même façon que précédemment. Après 2 heures environ d'agitation entre 18 et 20°, le milieu devient neutre et puis rapidement acide. La couche organique en solution dans CCl_4 obtenue après séparation, est séchée sur 20 g de SO_4Mg anhydre, et évaporée sous 14 mm Hg. Les vapeurs sont condensées dans un piège refroidi à -75° (carboglance + acétone). Le chloro-époxyde est ainsi séparé de l'alcool α, α -dichloré de départ. La solution obtenue est utilisée pour effectuer les spectres de R.M.N. et I.R. indiqués sur le tableau n° 9. Ces deux spectres montrent l'existence de ce chloro-époxyde en solution dans CCl_4 à l'état pur. Ce composé n'est pas séparé du solvant; il est étudié en solution.

2.24 Transposition du chloro-1 époxy-1,2 isobutane

Ce chloro-époxyde, au cours de la distillation du solvant (CCl_4 ou Et_2O), se décompose doucement en α -chloro-isobutanal. (Il a été conservé en solution pendant plusieurs semaines à -5°). Il en est de même à température ordinaire et en solution dans les solvants, mais beaucoup plus lentement.

En tout cas, on obtient, après distillation, un mélange de deux aldéhydes qui sont entraînés avec le solvant. Ces deux aldéhydes sont identifiés par C.P.V. à l' α -chloro-isobutanal et à l'aldéhyde méthacrylique. Le chloro-isobutanal a été transformé en pipéridinoisobutanal, identifié avec le composé authentique par C.P.V. et les spectres.

2.25 Chloro-1 époxy-1,2 éthyl-2 butane

On effectue, selon le procédé habituel, l'addition de 0,10 M de KOH alcoolique à une solution de 18 g (0,11 M) de diéthyl-dichloro^{méthyl-}carbinol dans 80 cm^3 de CCl_4 . On obtient, après distillation, 9,5 à 11 g de chloro-époxyde. La réaction est menée comme précédemment entre 18 et 20° et dure 2 heures.

$E_{12} = 36-38^\circ$ Rdt: 70 à 80 %
Analyse: $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{OCl}$ Calc. % : Cl 26,34
Tr. : 26,05

2.26 Transposition du chloro-1 éthyl-2 époxy-1,2 butane

Ce chloro-époxyde est très peu stable, même à -15° , il se décompose lentement avec dégagement de HCl . La décomposition est violente quand on chauffe progressivement 5 g de chloro-époxyde à la pression atmosphérique, vers 90° . Le produit brut, après décomposition, est un liquide noir. Ses spectres I.R. et de R.M.N. montrent que c'est un mélange de deux aldéhydes avec les mêmes pourcentages. Nous n'avons pas pu séparer ces deux aldéhydes par distillation. On peut obtenir, par distillation, les fractions suivantes: entre 132 et 139° , on obtient un mélange enrichi en aldéhyde α -éthylénique, et, à $140,5^\circ$, quoique le point d'ébullition soit fixe, on obtient un mélange enrichi en aldéhyde chloré. Nous avons pu identifier l' α -chloro α -éthylbutanal sous la forme de son amino-aldéhyde de la manière suivante: à 5 g du mélange, on ajoute 10 cm^3 de pipéri-

dine, et on laisse en contact pendant 4 jours. Le chlorhydrate de pipéridine formé est filtré et l'excès d'anine évaporé sous 14 mm Hg. Le résidu est distillé à la pression atmosphérique et redistillé sous pression réduite. On obtient 2,8 g d' α -pipéridino α -éthylbutanal présentant les mêmes caractères physiques que le produit authentique. Nous pensons que l'aldéhyde non chloré serait l'éthyl-2 crotonal. Mais il n'a pas été séparé à l'état pur, ni comparé par C.P.V. avec l'éthyl-2 crotonal.

CHAPITRE IV

•

PROPRIÉTÉS DES CHLORO-ÉPOXYDES

La présence d'un atome d'halogène sur le cycle époxydique a énormément accentué la sensibilité de ces composés vis-à-vis des réactifs, par rapport aux époxy-éthers et acétoxy-époxydes. Cette réactivité n'est pas comparable à celle des époxydes aliphatiques ou alicycliques (61). Elle est nettement supérieure à celles des nitriles (62), acides et esters glycidiques (61-63), ou à celles des monochloraziridines (64). Cette réactivité est remarquablement variable; parmi les différents termes des chloro-époxydes eux-mêmes. En série alicycliques (41a) ils se ^{montrent} être assez stables et, pour la plupart des réactions, il faut les soumettre à des conditions énergiques., tandis que dans les exemples aryl-aliphatiques et aliphatiques que nous avons préparés, nous avons trouvé une réactivité beaucoup plus grande, et telle que tous les composés, acides ou bases, électrophiles ou nucléophiles, réagissent sur les chloro-époxydes dans des conditions douces et, suivant leur nature ils fournissent soit des composés d'addition, soit des produits de substitution, ou de transposition.

L'étude de ces différents types de réaction nous a permis de mettre en évidence la perturbation qu'apporte le chlore sur le cycle époxydique, et de localiser le sens de l'attaque des réactifs sur ce cycle.

Nous examinerons donc le comportement de quelques réactifs sur les chloro-époxydes obtenus à l'état pur et étudierons la structure des composés formés. La stéréochimie de ces composés n'est pas étudiée de manière déterminante et ne sera pas exposée dans le présent travail.

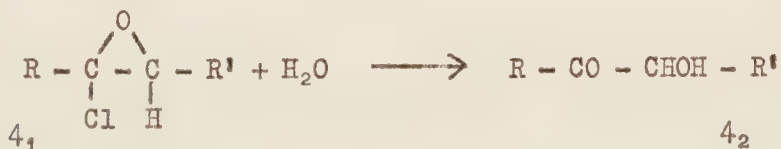
1. SOLVOLYSE DES CHLORO-ÉPOXYDES

Nous étudierons successivement l'hydrolyse et l'alcoolyse de ces composés. L'acidolyse n'a pas été étudiée à cause de l'effet catalytique des acides sur la transposition des chloro-époxydes (voir chapitre 3, paragraphe 5.2).

1.1 Hydrolyse

On sait que la fixation d'une molécule d'eau sur les oxirannes est relativement difficile et a besoin d'un catalyseur. Elle fournit en général les diols de structure déterminée (65). L'eau réagit sur les époxy-éthers dans des conditions plus douces que les époxydes simples et fournit principalement les acyloïnes correspondantes avec expulsion du groupement alcoyle. Les chloro-époxydes possédant un atome de chlore plus électron attracteur que le groupement alcoxy, entrent en action avec de l'eau beaucoup plus rapidement et dans des conditions plus douces que les composés précédents, et fournissent également, avec des rendements variables, les acyloïnes correspondantes, avec expulsion du chlore.

L'hydrolyse des chloro-époxydes est néanmoins différente de celle des époxy-éthers. En effet, au cours de l'hydrolyse des époxydes chlorés par l'eau pure, le milieu réactionnel devient automatiquement acide, ce qui catalyse la transposition des chloro-époxydes et on obtient, à côté des acyloïnes, les composés carbonylés α -chlorés.



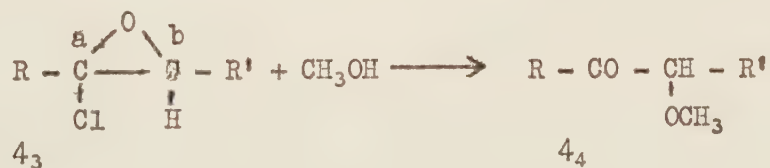
Cette réaction en milieu homogène (eau-acétone) est exothermique et fournit uniquement un mélange de deux composés carbonylés: α -hydroxylé et α -chloré. Dans aucun cas nous n'avons observé de trace d'un produit carbonylé α,β -éthylénique; comme dans les exemples alicycliques (41).

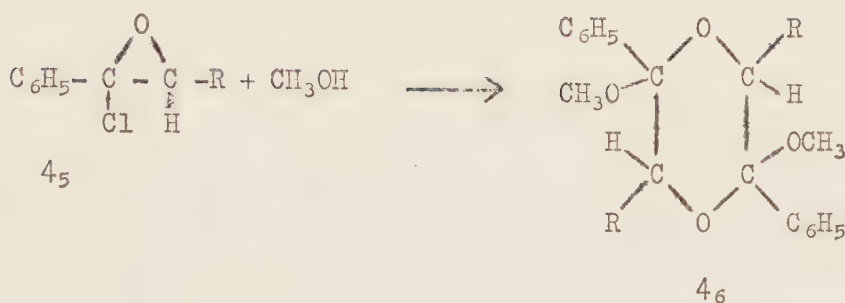
La séparation des composés α -hydroxylés de ceux α -chlorés est difficile par distillation et souvent nous avons dû les séparer par des réactions chimiques. Ainsi, le composé hydroxylé a été transformé, soit en ester acétique par action d'anhydride acétique, soit en cétone chlorée par action de chlorure de thionyle, qui sont identifiés avec les échantillons authentiques. Les résultats obtenus par cette méthode figurent dans le tableau n° 12.

Il faut noter que l'hydrolyse des chloro-époxydes est une méthode convenable pour la préparation des composés carbonylés α -hydroxylés de structure certaine, à condition d'effectuer cette hydrolyse en milieu alcalin. L'hydrolyse en milieu acide fournit au contraire des renseignements précieux sur le mécanisme de l'ouverture du cycle époxydique.

1.2 Méthanolyse

Nous avons vu que l'hydrolyse de différents termes de chloro-époxydes fournit un seul type de composés où le groupement hydroxyle se trouve lié à l'atome de carbone b du cycle qui n'était pas le porteur initial de chlore. La méthanolyse des chloro-époxydes fournit deux types de composés nettement différents. Elle ressemble à leur hydrolyse, quand le chlore n'est pas benzylique 4₃ (dans le type benzylique, le noyau aromatique et le chlore sont fixés sur le même atome de carbone du cycle époxydique), et fournit les α -méthoxy-cétones ou aldéhydes 4₄ (sous forme d'acétals), alors qu'avec le chlore benzylique 4₅, la réaction du méthanol mène à des rendements très élevés aux dimères dioxanniques des époxy-éthers 4₆.





L'étude des spectres de R.M.N. de ces dimères montre bien que les deux méthoxy et hydrogènes sont magnétiquement équivalents. Le résultat est le même quand le groupement alkyle est $\text{R}=\text{CH}_3$ ou H . Ce spectre montre la symétrie de la molécule qui possède la structure d'un cycle hexagonal dioxannique. Le spectre I.R. de ces composés ne possède aucune bande dans la région d'absorption du carbonyle et leur poids moléculaire, mesuré par cryoscopie, est en accord avec un dimère d'époxy-éther. De tels composés dioxanniques sont préparés soit par dimérisation des époxy-éthers en milieu acide (66, 67_{a,b}, 68) soit par action du méthanol en présence d'acide sulfurique sur les α -hydroxy-cétones (69) ou aldéhydes (56, 70) après l'estérification des fonctions OH.

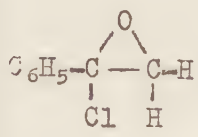
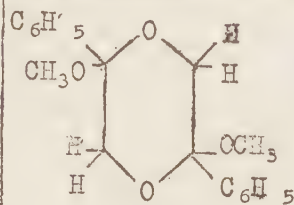
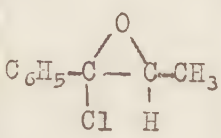
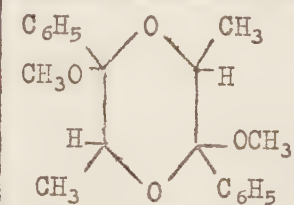
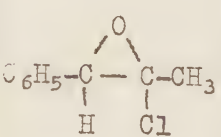
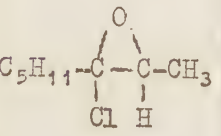
La méthanolyse des chloro-époxydes est également accompagnée de leur isomérisation. Il se forme alors, à côté des méthoxy-cétones ou aldéhydes une quantité variable de cétones ou aldéhydes α -chlorés, qui sont facilement séparés sous leur forme d'amino-cétones. Les composés obtenus par cette réaction sont indiqués dans le tableau n° 12.

(Tableau n° 12, cf. p. 83)

2. OUVERTURE DU CYCLE PAR UNE AMINE

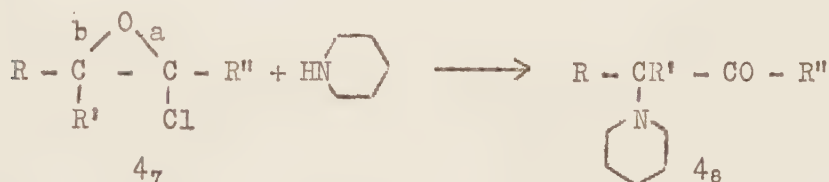
Nous avons vu que l'action d'une amine secondaire sur les alcools α,α -dichlorés s'effectue assez difficilement à température ambiante et exige souvent un chauffage prolongé. Cette action sur les chloro-époxydes est, au contraire, très exothermique et fournit les composés attendus sans aucune des anomalies observées dans l'alcoolyse. Par cette réaction, deux séries des composés carbonylés α -aminés sont préparées, que nous décrivons séparément.

Tableau 12

Chloro-époxyde	Solvant	Produit obtenu	I.R. cm^{-1}		F	Eb/mm Hg
			C=O	OH		
	CH_3OH				198°	
	H_2O	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-CH}_2\text{OH}$	1690	3490	86°	
	H_2O				208°	
		$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO-CHOH-CH}_3$	1687	3485		70/0,07
	CH_3OH	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-CO-CH}_3$ OCH_3	1725			80/0,15
	H_2O	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH-CO-CH}_3$ OH	1723	3475		123/13
	CH_3OH	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{-CO-CH-CH}_3$ OCH_3	1722			90-1/20
	H_2O	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{-CO-CH-CH}_3$ OH	1720	3493		90-2/12

2.4 Préparation des amino-cétones

Tous les chloro-époxydes dont la formule possède un substituant (R'') sur le même atome de carbone que le chlore (où R'' n'est pas un hydrogène), par action d'une amine secondaire (la pipéridine), fournissent les amino-cétones 4_8 avec expulsion de chlore. Les propriétés optiques des amino-cétones ainsi obtenues montrent que l'azote est fixé sur l'atome de carbone (a) non porteur de fonction halogène dans les chloro-époxydes de départ.



Cette réaction ressemble en effet à l'action des amines secondaires sur l'époxy-éther dérivé d'une cétone halogénée (71) où l'ouverture du cycle époxydique est appelée "anormale".



Au cours de la réaction d'une amine secondaire sur les alcools α, α -dichlorés, il se formait dans tous les cas possibles un mélange d' amino-cétones isomères (chapitre 2, paragraphe 3,2), alors que, dans le cas de cette réaction avec les chloro-époxydes, nous n'avons jamais retrouvé de trace de cette isomérisation et la réaction était toujours univoque. Le tableau n°13 présente l'ensemble des amino-cétones que nous avons obtenues,

Tableau n° 13

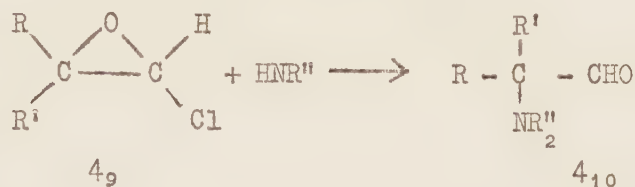
Cloro-époxyde	Amine	Amino-cétone
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C} \quad \text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{Cl} \quad \quad \text{H} \end{array}$	$\text{HN}(\text{CH}_2)_5$	$\text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_5$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C} \quad \text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{Cl} \quad \quad \text{H} \end{array}$	"	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{N}(\text{CH}_2)_5 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C} \quad \text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \quad \quad \\ \text{Cl} \quad \quad \text{H} \end{array}$	"	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{N}(\text{CH}_2)_5 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C} \quad \text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \quad \text{Cl} \end{array}$	"	$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{N}(\text{CH}_2)_5 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C} \quad \text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{Cl} \end{array}$	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{C}-\text{CO}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{N}(\text{CH}_2)_5 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5-\text{C} \quad \text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{Cl} \quad \quad \text{H} \end{array}$	"	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5-\text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{N}(\text{CH}_2)_5 \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_5\text{H}_{11}-\text{C} \quad \text{C}-\text{CH}_3 \\ \quad \quad \\ \text{Cl} \quad \quad \text{H} \end{array}$	"	$\begin{array}{c} \text{C}_5\text{H}_{11}-\text{CO}-\text{CH}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{N}(\text{CH}_2)_5 \end{array}$

2.2 Préparation des amino-aldéhydes

L'obtention des amino-cétones 4₈, où l'azote est exclusivement lié à l'atome de carbone b, par action d'une amine secondaire sur les chloro-époxydes 4₇, nous a encouragé à effectuer cette réaction avec les chloro-époxydes 4₉ où l'atome de chlore est attaché au carbone terminal. En effet, on pouvait espérer l'obtention des amino-aldéhydes correspondants.

La séparation effective des amino-aldéhydes 4₁₀ par cette réaction a bien vérifié cette hypothèse. Les amino-aldéhydes sont des produits

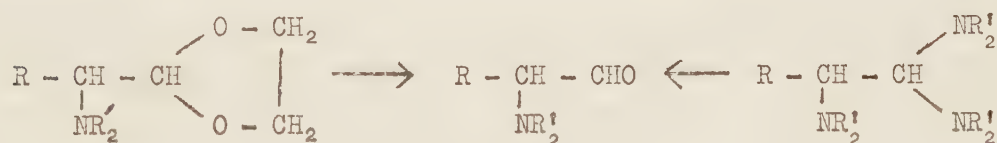
incolors et peuvent être conservés longtemps à -80° . Ils se transposent rapidement par l'effet thermique et catalytique quand R' est un hydrogène.



L'obtention de ces composés aminés montre que l'ouverture du cycle époxydique s'effectue de la même manière que pour leur hydrolyse, du côté b.

Quand $\text{R}=\text{R}'=\text{CH}_3$, l'amino-aldéhyde est bien stable. Il est bien connu et a été préparé par action d'une amine, soit sur l'aldéhyde α -halogéné correspondant (27), soit sur le diméthyl-dichloro-méthylcarbinol (27, 72, 73), alors que les amino-aldéhydes où $\text{R}=\text{alkyl}$, $\text{R}''=\text{H}$ sont des composés très peu stables et n'ont jamais pu être isolés avant 1966 à l'état pur. Néanmoins, ils ont été souvent préparés en milieu acide aqueux et transformés par des réactifs (74, 75).

Grâce aux travaux de A. KIRRMANN, L. et P. DUHAMEL (76), ces composés ont été préparés, d'abord en série arylaliphatique par deux méthodes indépendantes: la désacétalisation d'un α -amino-acétal en milieu acide et l'amination d'un aldéhyde chloré, qui a fourni une triamine qui, par hydrolyse, donne le même amino-aldéhyde.



Cette méthode a été ensuite généralisée en série aliphatique (77).

Récemment, P. et L. DUHAMEL ont constaté que l'action des quantités équimoléculaires des deux réactifs fournit également les amino-aldéhydes attendus (78), ce qui avait été envisagé pour la première fois par A. KIRRMANN (79).

Notre méthode de synthèse des amino-aldéhydes 4_{10} est valable surtout dans le cas où les chloro-époxydes de départ sont assez stables pour être purifiés

par distillation. En série arylaliphatique, le phényl-1 chloro-2 époxy-1,2 éthane est très fragile, il n'a pas pu être utilisé pour cette réaction.

Les amino-aldéhydes que nous avons ainsi obtenus sont reportés dans le tableau n° 13 bis.

Tableau 13 bis.

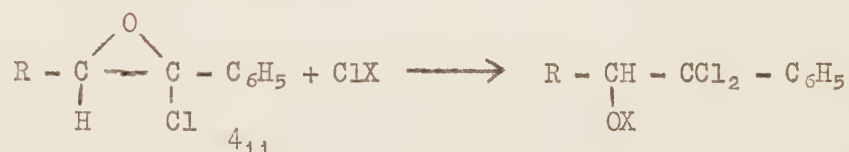
Chloro-époxyde	Amine	Amino-aldéhyde	I.R. cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$	R.M.N. δ ppm CHO	Eb/ mm Hg
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3-\text{C} \quad \text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{Cl} \end{array}$	$\text{HN}(\text{CH}_2)_5$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CHO} \\ \\ \text{N}(\text{CH}_2)_5 \end{array}$	1731	9,35 (1H) _a	78/12
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5-\text{C} \quad \text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{C}_2\text{H}_5 \quad \text{Cl} \end{array}$	"	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{C}_2\text{H}_5-\text{C}-\text{CHO} \\ \\ \text{N}(\text{CH}_2)_5 \end{array}$	1731	9,35 (1H) _a	109/12
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_3-\text{C} \quad \text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{Cl} \end{array}$	"	$\begin{array}{c} \text{CH}_3-\text{CH}-\text{CHO} \\ \\ \text{N}(\text{CH}_2)_5 \end{array}$	1731	9,59 (1H) _b	32-33/0,15
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_2\text{H}_5-\text{C} \quad \text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{Cl} \end{array}$	"	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5-\text{CH}-\text{CHO} \\ \\ \text{N}(\text{CH}_2)_5 \end{array}$	1730	9,61 (1H) _b	56-58/0,25
$\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_4\text{H}_9-\text{C} \quad \text{C}-\text{H} \\ \quad \quad \\ \text{H} \quad \text{Cl} \end{array}$	"	$\begin{array}{c} \text{C}_4\text{H}_9-\text{CH}-\text{CHO} \\ \\ \text{N}(\text{CH}_2)_5 \end{array}$	1730	9,58 (1H) _b	72-73/0,2
‡ : Produit brut de l'action de KOH alcoolique sur l'alcool α,α-di-chloré correspondant. a : une raie; b : un doublet $j \approx 2,2$ cps					

Les transpositions thermique et baso-catalysée des amino-aldéhydes sont déjà bien connus (76). Nous avons constaté que cette isomérisation en amino-cétone est remarquablement catalysée par les acides protonés et les solvants, ce qui sera exposé dans le chapitre 5, et nous montrerons que cette isomérisation est très générale pour tous les composés carbonylés α -aminés linéaires avec l'amine tertiaire.

3. ACTION DES RÉACTIFS CHLORÉS SUR LES CHLORO-ÉPOXYDES

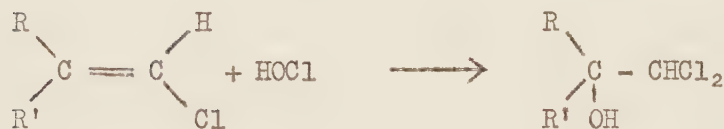
Comme dans le cas de la méthanolyse (voir paragraphe 2-2), l'ouverture du cycle époxydique par les réactifs chlorés (HCl et AcCl) s'effectue de deux manières différentes :

1 - Quand le chlore est benzylique (chloro-époxyde 4₁₁), ces réactifs s'additionnent sur le cycle, de la même façon que l'acide hypochloreux sur les chlorures vinyliques (16), et on obtient avec de bons rendements les alcools α-dichlorés ou leur ester acétique.



R = H ou CH₃

X = H ou CH₃-CO



2 - L'ouverture du cycle époxydique des chloro-époxydes 4₁₂ n'ayant pas un atome de chlore benzylique est différente des précédentes 4₁₁. En effet, l'action d'acide chlorhydrique fournit uniquement les produits de transposition 4₁₃ et nous n'avons pas retrouvé les traces des alcools α,α-dichlorés normalement attendus.

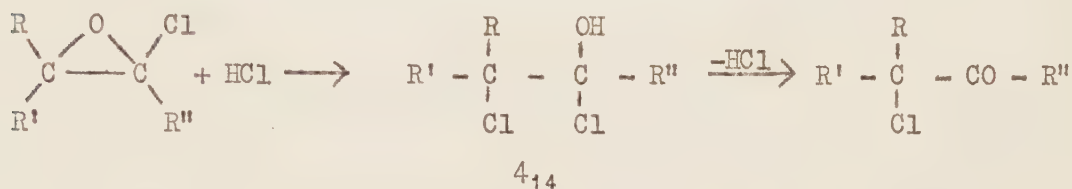


R = R' = H, R'' = CH₃, C₂H₅, C₄H₉

R'' = CH₃, R' = H, R = C₂H₅, C₅H₁₁, C₆H₅

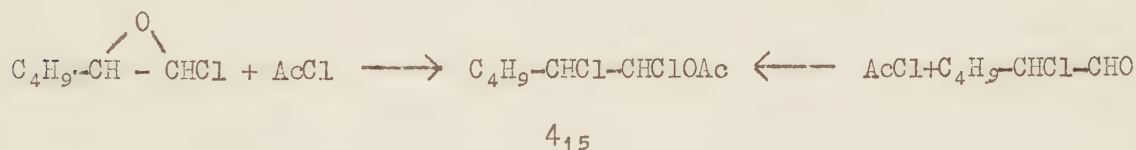
R = H, R' = R'' = CH₃, C₂H₅

Les composés 4₁₃ pourraient provenir d'une transposition catalytique des chloro-époxydes correspondants. En effet, ces chloro-époxydes sont stables et peuvent être conservés quelques jours à la température de la réaction de l'hydride, alors que, dès le contact avec l'acide chlorhydrique, on observe un dégagement sensible de la chaleur et on obtient le produit d'isomérisation du chloro-époxyde 4₁₂. On pourrait faire l'hypothèse du mécanisme suivant:



Même une quantité relativement faible d'acide chlorhydrique est susceptible d'isomériser ces chloro-époxydes 4₁₂. L'acide chlorhydrique peut toutefois être remplacé par un autre acide protoné, ce qui infirme le mécanisme supposé.

Quand l'acide chlorhydrique est remplacé par le chlorure d'acétyle, ces chloro-époxydes se sont montrés assez stables et, aussi bien à la température ambiante qu'à chaud (ébullition de AcCl) on n'obtient pas de composés d'addition comme dans le cas des chloro-époxydes 4₁₁, mais seulement les composés d'isomérisation 4₁₃. Pourtant, si l'on abandonne un mélange de chloro-époxyde 4₁₂ avec un excès de chlorure d'acétyle, on obtient, avec un très faible rendement le produit 4₁₅ (R'=C₄H₉, R=R''=H). Ce composé est également obtenu dans les mêmes conditions à partir d'aldéhyde α-chloro-caprylique.



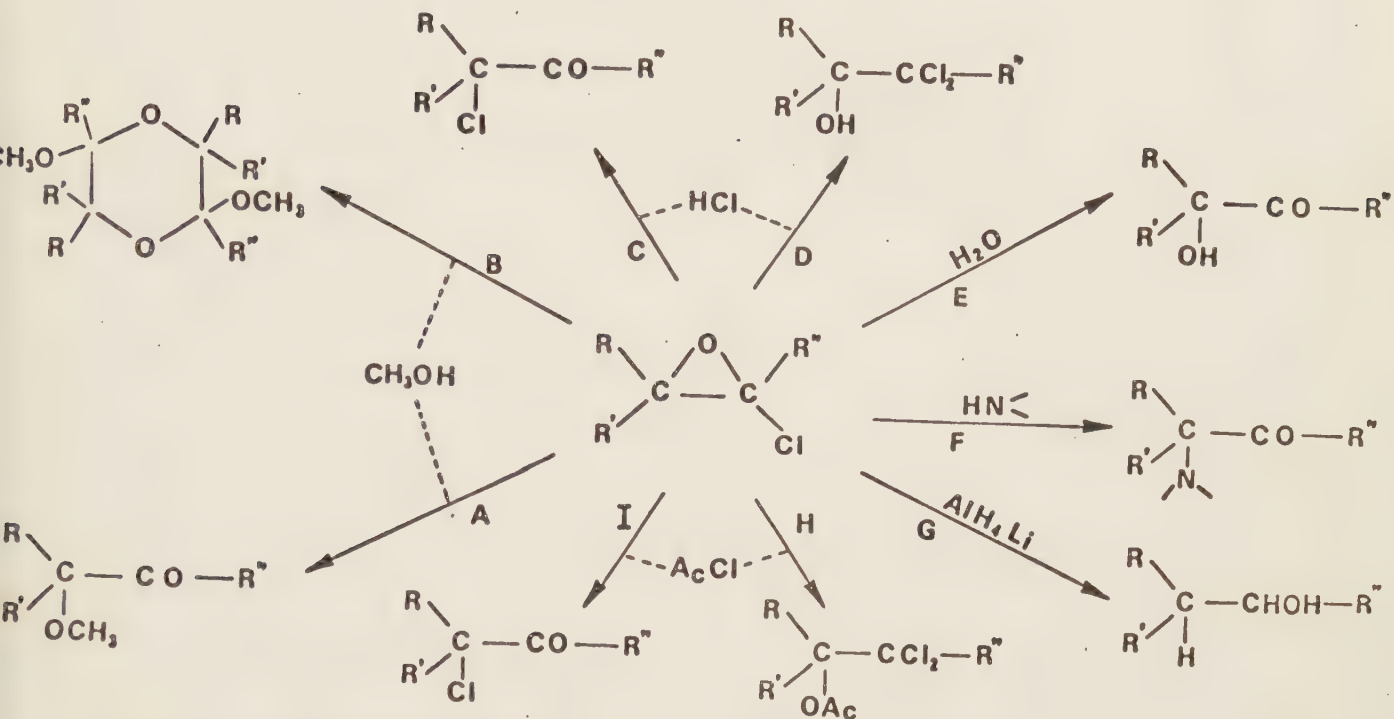
Donc, il serait difficile d'admettre que le composé 4₁₅ est le produit d'addition directe du chlorure d'acétyle sur ce chloro-époxyde.

pourrait encore envisager une troisième ouverture du chloro-époxyde par la voie (c), qui s'exprimerait par une attaque d'hydrure du côté a avec formation d'alcoolate 4_{20} et son produit d'hydrolyse 4_{21} , ou de la réduction du chlore 4_{22} , lequel pourrait se former par la réduction de l'époxyde 4_{19} avec une ouverture anormale du côté a. Mais l'absence totale de ces deux alcools 4_{21} et 4_{22} parmi les produits de cette réduction, élimine une telle conception. La constitution de l'alcool 4_{16} est confirmée par ses propriétés physiques et sa comparaison avec le méthyl phényl carbinol (Partie Expérimentale).

Voici un aperçu de l'ensemble des réactions des chloro-époxydes.

(cf. page 92)

Voici un aperçu de l'ensemble des réactions des chloro-époxydes



	R	R'	R''		R	R'	R''		R	R'	R''
A	CH ₃	H	C ₅ H ₁₁	B	H	H	ph	C	H	H	ph
	CH ₃	H	ph		CH ₃	H	ph		H	H	ph
B	H	H	ph	C	ph	H	CH ₃	D	H	H	ph
	CH ₃	H	ph		CH ₃	H	C ₅ H ₁₁		CH ₃	H	ph
C	CH ₃	H	H	D	H	H	ph	E	C ₄ H ₉	H	H
	C ₂ H ₅	H	H		CH ₃	H	ph		CH ₃	H	C ₅ H ₁₁
	C ₄ H ₉	H	H		Ph	H	CH ₃				
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H		Ph	H	Ph				
	CH ₃	CH ₃	H		CH ₃	H	C ₂ H ₅				
	CH ₃	H	C ₂ H ₅		CH ₃	H	C ₅ H ₁₁				
	C ₂ H ₅	H	C ₅ H ₁₁		CH ₃	CH ₃	Ph				
	Ph	H	CH ₃		ph	CH ₃	CH ₃				
D	H	H	ph	E	CH ₃	H	H	F			
	CH ₃	H	ph		C ₂ H ₅	H	H				
					C ₄ H ₉	H	H				
					CH ₃	CH ₃	H				
					C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H				

PARTIE EXPERIMENTALE

1. ACTION DU METHANOL SUR LES CHLORO-EPOXYDES

1. Action du méthanol sur le phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 éthane et phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 propane

Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant à reflux, on place 100 cm³ de méthanol. L'addition de 0,05 M. de chloro-époxyde provoque, après quelques minutes de contact, un échauffement, accompagné de libération d'acide chlorhydrique. La solution refroidie, l'agitation est arrêtée. Il se dépose lentement un solide blanc, cristallisé, qui est filtré. L'analyse élémentaire, les propriétés spectrales et la masse moléculaire de ces cir-
taux correspondent à un dinère dioxannique de méthoxy-époxydes correspondants. On obtient ainsi:

- Diméthoxy-2,5 diphényl-2,5 p. dioxanne, avec les caractéristiques suivantes:

F = 198° (sublimable dès fusion), Littér. F = 195-201° Rdt: 55 %

H. calc.: 300, Tr.: 296 (cryoscopie dans le benzène)

Spectre I.R.: absence totale de bande d'absorption dans la région du carbonyle

Spectre de R.M.N.: CH_2 (une raie) $\delta = 3,87$; OCH_3 $\delta = 3,05$; C_6H_5 $\delta = 7,74-7,30$ ppm

Analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_4$ Calc. %: C 71,97 H 6,77 O 21,71

Tr. : 71,76 6,41 21,49

- Diméthoxy-2,5 diphényl-2,5 diméthyl-3,6 p. dioxanne, avec les caractéristiques suivantes:

F = 208° (sublimable dès fusion), Littér.: F = 208° Rdt: 60 %

H. calc.: 328, Tr.: 334 (cryoscopie dans le benzène)

Spectre I.R.: Absence totale de bande d'absorption dans la région du carbonyle.

Spectre de R.M.N.: $\underline{\text{CH}}-\text{CH}_3$ (un quadruplet) $\delta = 3,91$ ppm; $\underline{\text{CH}}_2$ (un doublet)

$\delta = 1,18$ ppm; OCH_3 (une raie) $\delta = 3,17$ ppm. Les protons du noyau benzénique donnent un massif de raies entre 7,70-7,25 ppm (référence T.M.S.)

Analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_4$ Calc. %: C 73,14 H 7,37 O 19,48

Tr. : 72,85 7,43 19,59

2. Action du méthanol sur le chloro-3 époxy-2,3 octane et le phényl-1 chloro-2 époxy-1,2 propane

Dans un ballon comme le précédent sont introduits 100 cm³ de méthanol absolu et 0,1 M de chloro-époxyde. Le mélange est agité par un agitateur magnétique. Après quelques minutes de contact, il se produit un échauffement accompagné de libération d'HCl. Le mélange est laissé en contact pendant 24 heures. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. On obtient, par distillation du résidu, un mélange de cétones α -méthoxylée et α -chlorée, avec des proportions variables. Elles sont séparées par la méthode suivante:

Le mélange des deux cétones avec 100 cm³ d'éther anhydre est introduit dans un tricol de 250 cm³ muni d'un thermomètre, d'un agitateur magnétique et d'une ampoule à brome et refroidi à 5°. Un excès de la pipéridine est ensuite ajouté de façon à maintenir la température du milieu réactionnel entre 5 et 10°. Le chlorhydrate d'amine précipite. Après 24 heures de contact, le chlorhydrate est filtré. Le solvant et l'excès de la pipéridine sont évaporés sous pression réduite. On ajoute au résidu la quantité nécessaire d'une solution à 20 % d'HCl. Les composés non basiques sont extraits trois fois avec 30 cm³ d'éther. La solution étherée est lavée deux fois à l'eau acidulée (10 % d'HCl), séchée sur SO_4Na_2 et distillée. On obtient ainsi les méthoxy-cétones à l'état pur :

Méthoxy-2 octanone-3 avec les caractéristiques suivantes:

$E_{1,2} = 90-91^\circ$ Rdt: 40 %

Spectre I.R.: $\nu_{\text{C=O}} = 1722 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N.: $\underline{\text{CH}}\text{OCH}_3$ (un quadruplet) $\delta = 3,58$ ppm; OCH_3 (une raie) $\delta = 3,27$ ppm. Ce sont les raies les plus caractéristiques de la molécule et elles indiquent qu'il s'agit bien de cette méthoxy-cétone et non pas de son isomère.

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2$ Calc. %: C 68,32 H 11,46 O 20,22

Tr. : 68,43 11,39 19,96

• Méthoxy-1 phényl-1 propanone-2, avec les caractéristiques suivantes:

$E_{0,15} = 78-80^\circ$ Rdt: 36 %

Spectre I.R.: $\nu_{C=O} = 1725 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N.: $\text{CH}_2\text{-OCH}_3$ (une raie $\delta = 3,28 \text{ ppm}$; CO-CH_3 (une raie)

$\delta = 2,00$, et les protons du noyau aromatique $\delta = 7,45-7,10 \text{ ppm}$ (référence T.M.S.)

Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$ Calc. %: C 73,14 H 7,37 O 19,48

Tr. : 73,26 7,22 19,50

3. Action du méthanol sur le chloro-1 époxy-1,2 butane

De la même manière que précédemment, la réaction est effectuée à partir de 100 cm^3 du méthanol et 0,1 M (11 g) de chloro-1 époxy-1,2 butane. Après évaporation du solvant, on obtient par distillation un produit passant entre 60-67° sous 15 mm Hg, qui est un mélange de 86 % de diméthyl-acétal d' α -chloro-butanal et 14 % de diméthyl-acétal d' α -méthoxy-butanal, lesquels sont identifiés par chromatographie gazeuse avec les composés obtenus par acétalisation d' α -chloro-butanal et éthérification de diméthyl-acétal d' α -hydroxy-butanal (67a).

2. ACTION DE L'EAU SUR LES CHLORO-ÉPOXYDES

1. Action de l'eau sur le phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 éthane

On introduit dans un erlenmeyer 10 cm^3 d'eau distillée, à laquelle on ajoute 1,2 g de phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 éthane en solution dans 10 cm^3 d'éther. Le mélange est agité à froid pendant 50 mn. La solution étherée séparée, desséchée par SO_4Na_2 , laisse cristalliser par évaporation de solvant 0,78 g d'hydroxy-acétophénone, qui est identifiée par ses caractères optiques.

$F = 86^\circ$ Rdt: 74 %

Spectre I.R.: $\nu_{\text{O-H}} = 3490 \text{ cm}^{-1}$; c'est une bande large relâchée par liaison hydrogène interne, dont l'intensité ne varie pas par dilution

Spectre de R.M.N.: OH $\delta = 3,28$ (déplacé par l'addition d'une goutte de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$);

CH_2OH $\delta = 4,70$; C_6H_5 $\delta = 7,45-7,35$ (2 massifs de raies) ppm

2. Action de l'eau sur le phényl-1 chloro-2 époxy-1,2 propane, phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 propane et le chloro-3 époxy-2,3 octane

L'action de l'eau, dans les conditions de la réaction décrite ci-dessus, sur ces chloro-époxydes fournit toujours un mélange de cétones α -chlorée et α -hydroxylée ; les hydroxy-cétones peuvent être séparées sous la forme de leurs acétates par un chauffage à reflux du mélange et d'anhydride acétique pendant 2 heures, suivi de distillation des produits. Pour isoler les α -hydroxy-cétones, il est préférable d'opérer comme suit :

0,1 M de potasse aqueuse (50 cm³ d'une solution à 2n), avec 300 cm³ d'acétone, sont placés dans un erlenmeyer de 500 cm³ et agités par un agitateur magnétique. L'addition de 0,1 M de chloro-époxyde provoque un échauffement et le milieu devient neutre après quelques minutes. L'acétone est évaporée sous vide partiel. On extrait les composés organiques trois fois à 50 cm³ d'éther. La solution étherée est séchée sur SO₄Mg anhydre et évaporée sous pression réduite. Par distillation des produits résiduels on obtient une seule hydroxycétone pour chaque chloro-époxyde. Ce sont les suivantes :

• α -hydroxyphénylacétone Ph-CHOH-CO-CH₃

$E_{13} = 122-123^\circ$ Rdt: 59 %

Spectre I.R.: $\nu_{OH} = 3475 \text{ cm}^{-1}$ (Liaison hydrogène interne)

Spectre de R.M.N.: OH $\delta = 4,07$ ppm (déplacé par l'addition d'une goutte de CF₃CO₂H); CH-OH: $\delta = 4,95$ (une raie); CH₃: $\delta = 1,91$ ppm (une raie);

C₆H₅: $\delta = 7,16$ ppm (une raie)

Analyse: C₉H₁₀O₂ Calc. %: C 72,65 H 6,71 O 10,62

Tr. : 72,60 6,43 10,73

• α -hydroxypropionophénone Ph-CO-CHOH-CH₃

$E_{0,07} = 70^\circ$ Rdt: 72 %

Spectre I.R.: $\nu_{OH} = 3485 \text{ cm}^{-1}$ (liaison hydrogène interne)

Spectre de R.M.N.: OH: $\delta = 4,07$ ppm (déplacé par l'addition d'une goutte de CF₃-CO₂H); CH-OH: $\delta = 5,07$ ppm (un quadruplet); CH₃: $\delta = 1,35$ ppm (un doublet); C₆H₅: $\delta = 8,00-7,10$ ppm (2 massifs de raies)

Analyse: C₉H₁₀O₂ Calc. %: C 72,65 H 6,71 O 10,62

Tr. : 72,79 6,51 10,37

• Hydroxy-2 octanone-3 $C_8H_{16}O_2$ $-CO-CHOH-CH_3$

$E_{1,2} = 90-92^\circ$ Rdt: 68 %

Spectre I.R.: $\nu_{OH} = 3493\text{ cm}^{-1}$ (liaison hydrogène interne)

Spectres de R.M.N.: OH : $\delta = 3,58$ ppm (déplacé par l'addition d'une goutte de CF_3-CO_2H); $CH-OH$: $\delta = 3,93$ (un quadruplet); $CHOH-CH_3$: $\delta = 1,21$ (un doublet); C_5H_{11} : $\delta = 2,53-0,70$ ppm

Analyse: $C_8H_{16}O_2$ Calc. %: C 66,62 H 11,18 O 22,19

Tr. : 66,33 10,97 21,89

3. ACTION DE LA PIPÉRIDINE SUR LES CHLORO-ÉPOXYDES, PRÉPARATION DES α -AMINO-CÉTONES

1. Action de la pipéridine sur le phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 éthane, phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 propane, le phényl-1 chloro-2 époxy-1,2 propane, et le chloro-3 époxy-2,3 octane

Dans un tricol de 250 cm³ muni d'un thermomètre, d'un agitateur magnétique et d'une ampoule à brome, on introduit 0,1 M de chloro-époxyde et 150 cm³ d'éther de pétrole anhydre (fraction 40-60°). La solution est refroidie à -12° et agitée par l'agitateur magnétique. L'addition de 0,2 M de la pipéridine en solution dans 50 cm³ d'éther de pétrole est effectuée de façon à maintenir la température entre -10 et -5° . La formation du chlorhydrate de pipéridine commence dès le début de l'addition. L'addition terminée, le mélange est laissé en contact, en agitant pendant 2 heures à 10° . On laisse le mélange à la température ambiante pendant 1 heure et on filtre le chlorhydrate d'amine. Le chlorhydrate d'amine est lavé plusieurs fois à l'éther et séché sous vide. On obtient ainsi 11,5 g de chlorhydrate : 95 % de la quantité théorique. Le filtrat est normalement jaune; le solvant est chassé sous pression réduite et les composés basiques obtenus après un passage en milieu acide et alcalin sont distillés. On obtient ainsi, à partir du phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 éthane; l' α -pipéridino-acétophénone, Rdt: 82 %; phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 propane: l' α -pipéridino-propionophénone, Rdt: 95 %; phényl-1 chloro-2 époxy-1,2 propane: l' α -pipéridino-phényl-acétophénone, Rdt: 89 %; chloro-3 époxy-2,3 pentane: pipéridino-2 pentanone-3, Rdt: 70 %; chloro-3 époxy-2,3 octane: pipéridino-2 octanone-3, Rdt: 85 %.

Pour les caractéristiques de ces composés, voir Tableau n°5 et paragraphe 2 de la partie expérimentale du chapitre 2.

2. Action de la pipéridine sur le diphenyl-1,2 chloro-2 époxy-1,2 éthane et phényl-2 chloro-3 époxy-2,3 butane

L'opération a été effectuée de la même façon que pour les composés décrits ci-dessus. Mais les chloro-époxydes n'avaient pas été séparés à l'état pur par distillation. Nous avons effectué la réaction avec les chloro-époxydes bruts obtenus par action de potasse sur les alcools α,α -dichlorés correspondants.

On obtient ainsi, avec un rendement de l'ordre de 67 % l' α -pipéridino-phénylacétophénone, et avec un rendement de l'ordre de 78 % la pipéridino-2 , phényl-2 butanone-3. (Les rendements sont exprimés par rapport aux alcools α,α -dichlorés de départ).

Les α -amino-cétones ainsi obtenues sont identifiées par l'ensemble de leurs propriétés physiques avec les composés authentiques. Leurs propriétés physiques figurent sur le tableau n°5.

3. Préparation des amino-aldéhydes

0,11 M de chloro-époxydes en solution dans 150 cm³ d'éther de pétrole (fraction 40-60°) sont introduits dans un tricol de 250 cm³, surmonté d'une ampoule à brome et muni d'un thermomètre. La solution est agitée par un agitateur magnétique et refroidie à -5°. L'addition de 0,2 M de pipéridine en solution dans 30 cm³ d'éther de pétrole est effectuée entre -5 et 0°. La formation de chlorhydrate d'anine est très rapide. On laisse en contact le mélange pendant 6 heures entre -5 et 0°. Le chlorhydrate de pipéridine est filtré. On obtient une solution incolore. Le solvant est évaporé sous pression réduite; il se forme encore une faible quantité de chlorhydrate qui est filtrée. La quantité de chlorhydrate de pipéridine ainsi séparé est de 95 % de la quantité théorique. Le spectre de R.I.N. du composé brut ne possède aucune raie due à l'existence de la cétone aminée de transposition. Il possède les raies caractéristiques de l'amino-aldéhyde et de l'époxyde chloré de départ.

Si l'on distille ce composé, il se forme un précipité qui rend la distillation difficile et le rendement en aldéhyde aminé n'est pas bon. Il vaut

nieux dissoudre ce produit brut dans une solution aqueuse à 20 % d'acide chlorhydrique refroidie par la glace et enlever les composés non basiques par de l'éther. Le passage en milieu alcalin à froid, suivi de l'extraction des composés basiques à l'éther, fournit une solution incolore étherée, qui est séchée sous SO_4Na_2 anhydre à froid pendant 30 mn. Le solvant est chassé sous vide partiel. Ainsi on peut facilement distiller l'aino-aldéhyde obtenu, sans qu'il y ait formation de précipité. Le produit de la première distillation est redistillé. On obtient ainsi:

- à partir du chloro-1 époxy-1,2 propane, 1 α -pipéridino-propanal:

$E_{0,15} = 32-33^\circ$ Rdt: 36 %

Spectre I.R.: $\nu_{\text{C=O}} = 1731 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N.: CHO : $\delta = 9,59 \text{ ppm}$ (un doublet) $j \approx 2,2 \text{ cps}$ (solvant CCl_4 , Référence T.M.S.)

Analyse: $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ON}$ Calc. %: C 68,04 H 10,70 O 10,33 N 9,92

Tr. : 67,99 10,75 10,36 9,89

- à partir du chloro-1 époxy-1,2 butane, 1 α -pipéridino-butanal:

$E_{0,1} = 55-56^\circ$ Rdt: 50 %

Spectre I.R.: $\nu_{\text{C=O}} = 1730 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N.: CHO : $\delta = 9,61 \text{ ppm}$ $j \approx 2,2 \text{ cps}$ (solvant CCl_4 , Référence TMS)

Analyse: $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{ON}$ Calc. %: C 69,98 H 11,03 O 10,30 N 9,02

Tr. : 69,53 10,95 10,20 9,20

- à partir du chloro-1 époxy-1,2 hexane, 1 α -pipéridino-hexanal:

$E_{0,2} = 72-73^\circ$ Rdt: 65 %

Spectre I.R.: $\nu_{\text{C=O}} = 1730 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N.: CHO : $\delta = 9,55 \text{ ppm}$, $j \approx 2,2 \text{ cps}$ (solvant CCl_4 , Référence T.M.S.)

Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{ON}$ Calc. %: C 72,07 H 11,55 O 8,72 N 7,64

Tr. : 71,96 11,44 8,76 7,76

- à partir du chloro-1 époxy-1,2 isobutane, 1 α -pipéridino-isobutanal

$E_{1,2} = 78$

Spectre I.R.: $\nu_{\text{C=O}} = 1731 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N.: CHO : $\delta = 9,35 \text{ ppm}$ (la réaction est effectuée avec l'époxyle brut).

- à partir du chloro-1 époxy-1,2 éthyl-2 butane, 1' α -pipéridino α -éthylbutanal
 $E_{1,2} = 109^\circ$ Rdt: 72 %
 Spectre I.R.: $\nu_{C=O} = 1731 \text{ cm}^{-1}$
 Spectre de R.M.N.: $\text{CHO} : \delta = 9,35 \text{ ppm}$ (solvant CCl_4 , Référence T.M.S.)

4. ACTION DES RÉACTIFS CHLORES SUR LES CHLORO-ÉPOXYDES

1. Action d'acide chlorhydrique sur le phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 éthane et phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 propane

Une solution de 0,1 M de chloro-époxyde, dans 100 cm^3 d'éther de pétrole (fraction 40-60°) est refroidie à -10° . La température est maintenue entre -10 et -8° pendant le passage d'un courant d'acide chlorhydrique soigneusement desséché. L'action terminée, le thermomètre s'abaisse à -12° . L'évaporation du solvant laisse cristalliser un solide blanc qui est identifié au phényl-2 dichloro-2,2 éthanol, pour le premier époxyde, et au phényl-1 dichloro-1,1 propanol pour le deuxième, par leurs spectres I.R. et de R.M.N. et leurs points de fusion. Les rendements sont quantitatifs.

2. Action du chlorure d'acétyle sur le phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 éthane et le phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 propane

L'addition de 0,1 M de chloro-époxyde à 50 cm^3 de chlorure d'acétyle provoque un échauffement. Le composé obtenu est distillé. On obtient ainsi, à partir de:

- phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 éthane; l'acétate de phényl-2 dichloro-2,2 éthyle, préparé par la méthode décrite plus haut (voir chapitre 2, paragraphe 4).

$E_{0,18} : 90^\circ$ Rdt: 76,6 %

Spectre I.R.: $\nu_{C=O} = 1759 \text{ cm}^{-1}$

- phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 propane; l'acétate de phényl-1 dichloro-1,1 propyle-2 identifié par ses propriétés physiques avec ceux de l'ester authentique:

$E_{0,02} = 91^\circ$ Rdt: 80 %

Spectre I.R.: $\nu_{C=O} = 1759 \text{ cm}^{-1}$

3. Action du chlorure d'acétylène sur le chloro-1 époxy-1,2 hexane

0,05 M de chloro-époxyde, avec 25 cm³ de chlorure d'acétylène, sont placés dans un ballon de 50 cm³ hermétiquement bouché et abandonné pendant 3 jours; le mélange devient noir. Par distillation, on obtient 5 g d'aldéhyde α -chloro-caprylique, Rdt: 60 %, identifié avec le composé authentique par l'ensemble de ses propriétés physiques; et 2 g d'un produit avec les caractéristiques suivantes: $E_{1,2} = 106-107^\circ$. La formule brute obtenue par l'analyse élémentaire est $C_8H_{14}O_2Cl_2$. I.R. $\nu_{C=O} = 1778 \text{ cm}^{-1}$. Son spectre de R.M.N. possède deux doublets dont l'un centré à 6,68, et l'autre à 6,47 ppm. Ces deux spectres diffèrent profondément de ceux d'acétate de dichloro-1,1 hexyle-2. Ce même composé est préparé avec le même rendement à partir d'aldéhyde α -chloro-caprylique et du chlorure d'acétylène, et, dans les mêmes conditions que la réaction ci-dessus, et avec un bon rendement par la méthode décrite ci-dessous.

A un mélange de 0,05 M de α -chloro-hexanal et avec 25 cm³ de chlorure d'acétylène refroidi à 8° , on ajoute une pincée de chlorure d'aluminium; une vive réaction se produit. Le mélange est laissé en contact à température ambiante pendant 15 heures. On obtient, par distillation, 8 g du même ester décrit ci-dessus. Rdt: 80 %

Cet ester, par l'alkoolyse, fournit l'acétal d'aldéhyde α -chloro-caprylique. Or, l'ensemble des propriétés physiques et chimiques de ce produit sont en accord avec la formule d'acétoxy-1 dichloro-1,2 hexane. $C_4H_9-CHCl-CHClOAc$.

5. RÉDUCTION DU PHÉNYL-1 CHLORO-1 ÉPOXY-1,2 ÉTHANE

2,5 g d'alumino-hydrure de lithium (0,06 M) sont introduits dans un tricol de 250 cm³, avec 100 cm³ d'éther anhydro. Après l'addition de 15,4 g (0,1M) de phényl-1 chloro-1 époxy-1,2 éthane, en agitant et en maintenant la température entre -5 et 0° , la solution est hydrolysée par addition de 50 cm³ de solution aqueuse d'acide sulfurique à 20 %. Après évaporation de la phase étherée, on distille 9 g (Rdt: 73 %) de méthyl phényl carbinol. $E_{0,1} = 43^\circ$ identifié avec un échantillon authentique par le spectre I.R. et de R.M.N. et la

chromatographie gazeuse.

Dans un essai où un large défaut (20 %) d'hydruure de lithium et aluminium est utilisé, l'acétophénone a pu être caractérisée par les spectres I.R. et de R.M.N. et la chromatographie gazeuse du mélange obtenu.

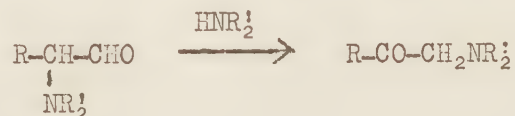
CHAPITRE 5

A. TRANSPOSITION DES COMPOSÉS CARBONYLES α -AMINÉS

Au cours de la réaction d'une amine secondaire sur les alcools α, α -dichlorés secondaires et tertiaires (voir Chapitre 2, paragraphe 3), nous avons obtenu, à côté des produits attendus, une série de composés inattendus. Afin de savoir l'origine de ces derniers, nous avons été amené à étudier la transposition des produits attendus dans les conditions expérimentales définies et à déterminer le catalyseur de ces transpositions. Ces catalyseurs sont, en effet, les acides protonés, et nous exposerons successivement la transposition des aminoaldéhydes et des aminocétones.

I. TRANSPOSITION DES α -AMINOALDÉHYDES LINÉAIRES

Après la première synthèse des aminoaldéhydes, A. KIRRMANN, L. et P. DUHAMEL (76) ont étudié l'isomérisation de ces composés en α -aminocétones, et déterminé l'influence catalytique des bases organiques.



Ils ont élucidé le mécanisme de cette isomérisation et nous reviendrons largement sur ce sujet dans le chapitre qui suit.

Comme ils l'ont indiqué, les α -aminoaldéhydes, même en série aliphatique linéaire, sont des composés instables et très sensibles à la chaleur. Ils s'isomérisent même à froid, et c'est seulement à -80° que nous avons pu conserver un de ces produits, l' α -pipéridino-hexanal, pendant quelques mois, sans qu'il y ait une isomérisation notable. A température plus élevée, -25° , ils se transposent doucement en α -aminocétone isomère.

Nous avons constaté que l'isomérisation des α -aminoaldéhydes est sensiblement inhibée par la polarité du solvant à la température ambiante. Une étude cinétique sommaire de cette isomérisation a également été effectuée, mais les résultats étant incomplets, ne seront pas exposés dans le présent travail. Nous ne présenterons que les renseignements qualitatifs qu'elle nous a apportés.

Cette étude a été entreprise par R.M.N.; elle est basée sur l'intégration des surfaces relatives des protons aldéhydiques $\underline{\text{H}}$ (a) et cétoniques $\underline{\text{H}}_2$ (b).



Le doublet du proton (a) est normalement situé vers 9,5 ppm et la raie des deux protons (b) vers 2,9 ppm. L'isomérisation est réalisée dans différents solvants et en présence de nombreux catalyseurs, à une température comprise entre 20-22° dans les cas indiqués ci-dessous.

Les résultats expérimentaux sont les suivants:

1.1 Effet du solvant

La polarité du solvant a une influence notable sur la vitesse d'isomérisation. La vitesse diminue quand la polarité du solvant ~~croît~~. Le tableau ci-dessous présente les temps de demi-réaction en présence de quelques solvants de polarités nulles ou faibles. La concentration de l'aldéhyde aminé est la même, aussi bien que les conditions d'opération. Une solution de 15 % d'aldéhyde (en mole) dans chaque solvant est ainsi étudiée.

$\text{C}_4\text{H}_9-\underset{\text{NR}_2'}{\text{CH}}-\text{CHO}$	Solvant	C_6H_6	CHCl_3	$(\text{CH})_5\text{N}$	CCl_4	$\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$
$\text{T}=22^\circ$	t $\frac{1}{2}$ h	20	22	50	49	72

L'isomérisation d'aldéhydes α -aminés en solution dans le diméthylsulfoxyde (D.M.S.O.) est extrêmement lente et n'a pas été poursuivie.

1.2. Influence des acides protonés

Nous avons trouvé que l'addition d'une quantité catalytique des acides protonés ($\text{CH}_3\text{-CO}_2\text{H}$ ou $\text{CF}_3\text{-CO}_2\text{H}$) aux solutions précédentes augmente considérablement la vitesse d'isomérisation. On sait, en effet, que les hydroxy (88), méthylthio (89), alcoxy (90) et acétoxy aldéhydes (99), en milieu acide, s'isomérisent en cétones correspondantes, dans des conditions énergiques. Les aminoaldéhydes en solution dans des solvants neutres et apolaires, sont extrêmement sensibles vis-à-vis des acides protonés. Leur transposition est catalysée même dans des conditions très douces. Alors qu'une solution d' α -pipéridino-hexanal dans le benzène cristallisé est conservée pendant quelques mois à -30° , l'addition de 2 % (en Mole) d'acide trifluoracétique suffisait pour qu'au bout de 4 jours le produit soit complètement isomérisé.

Les résultats suivants montrent que cette isomérisation est acido-catalysée.

1.3.

A une solution à 15 % (en Mole) d'aldéhyde 5₁ dans les solvants précédents, on a ajouté 4 % (en Mole par rapport à la quantité d'aldéhyde aminé) de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$. On constate une accélération remarquable de la vitesse d'isomérisation $5_1 \rightarrow 5_2$.

4 % $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ + $\text{C}_4\text{H}_9\text{-CH-CHO}$ NR_2	Solvant	C_6H_6	CHCl_3	$(\text{CH})_5\text{N}$	CCl_4	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NO}_2$
	t 1 $\frac{1}{2}$ mn T= 22°	66	102	44	49	125

1.4.

A une solution de 2 Moles par litre d'aldéhyde 5, dans le benzène, on ajoute 1 à 7 % d'acide trifluoracétique (par rapport à l'aldéhyde en Mole). On obtient les résultats indiqués sur le tableau suivant :

$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \%$	0	1	2	3	4	5	6	7
$t \frac{1}{2} \text{ mn}$	1200	105	93	84	57	54	51	50
$T = 22^\circ$								

Il en résulte que la réaction est catalysée par les acides, mais la vitesse n'augmente pas avec la concentration, suivant une loi du premier ordre; on remarque qu'il y a une discontinuité de la vitesse de transposition pour la concentration de 3 et 4 % d'acide trifluoroacétique.

1.5

Une variation de la concentration en aldéhyde n'a pas fourni un résultat simple. Quand on effectue la transposition en présence d'acide en fonction de la concentration d'aldéhyde, on aboutit aux résultats indiqués sur le tableau suivant:

$\text{CF}_3\text{COH} = 0,02 \text{ M}$	Aldéhyde 5,	1 M	2 M	4 M
$\text{C}_6\text{H}_6 = 1 \text{ l}$ $T = 22^\circ$	$t \frac{1}{2} \text{ mn}$	55	60	65

1.6 Effet retardataire de quelques réactifs

Par des études semblables, nous avons constaté que tous les réactifs pouvant bloquer la fonction aldéhydique libre diminuent la vitesse de leur transposition. Ainsi, l'eau, le méthanol ou l'amine secondaire ont énormément diminué cette vitesse de transposition. Alors que 50 % d'aldéhyde pur en solution dans le benzène sont transposés au bout de 20 heures, si l'on ajoute à cette solution 100 % de méthanol ou une amine secondaire, aucune transposition n'est observée au bout de 48 heures.

Il en est de même en présence d'acide. Si l'on ajoute à une solution de 2 M par litre l' α -amino-aldéhyde dans le benzène, 2 % (en mole) d'une solution acide ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$) aqueuse à 90 %, on remarque une diminution sensible de la vitesse d'isomérisation. Il en est encore de même pour cette solution acide avec les mêmes concentrations alcoolique (CH_3OH) ou aminée $(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$.

1.7. Effet du chlorhydrate d'une amine

L'acide chlorhydrique se accélère considérablement la vitesse d'isomérisation d'aldéhyde 5₁ en cétone 5₂. On pouvait imaginer que l'aldéhyde 5₁ contenait une faible quantité de l'amine libre provenant soit de l'hydrolyse d'aminaldéhyde par l'humidité éventuelle qu'il pourrait contenir, soit de la réaction de sa préparation (voir Chapitre 4, Paragraphe II.2), laquelle, en présence d'acide, forme un sel d'ammonium qui catalyse la réaction. Cette hypothèse est réfutée par les expériences suivantes :

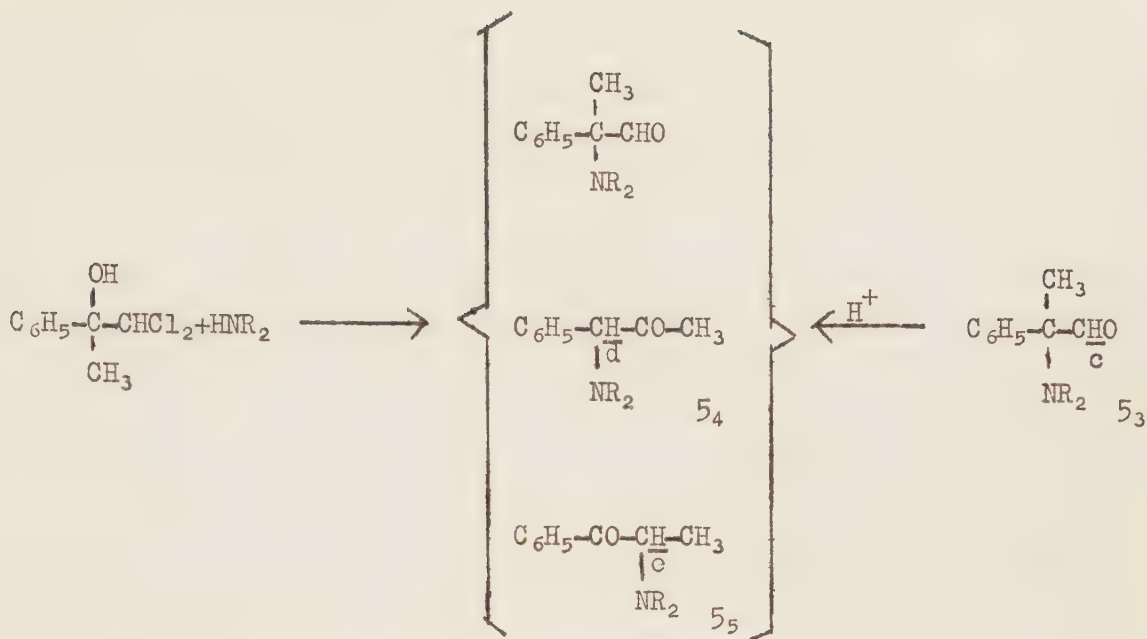
- à une solution, avec la même concentration et dans les mêmes conditions, sont ajoutées des quantités variables de chlorhydrate de pipéridinium. La vitesse d'isomérisation n'a, dans aucun cas, dépassé celle de la solution témoin (aldéhyde pur).

1.8 Conclusion

Si les résultats souvent contradictoires de l'étude cinétique de la transposition d'amine au cours de l'isomérisation des amino-aldéhydes linéaires aliphatiques ne nous ont pas permis d'élucider le mécanisme de leur isomérisation, nous pourrions néanmoins conclure que c'est une isomérisation acido-catalysée. Celle-ci n'est pas réservée uniquement aux α -amino-aldéhydes linéaires; deux α -aminaldéhydes substitués et de nombreuses α -aminocétone sont également isomérisés en présence des acides protonés. Nous exposons donc les résultats acquis :

II. ISOMÉRISEMENT D'ALDÉHYDES α -AMINÉS SUBSTITUÉS

Nous avons vu que, par action d'une amine secondaire (pipéridine) sur un alcool α -dichloré tertiaire, le dichloro-1,1 phényl-2 propanol-2, on obtient, à côté du produit normal de la réaction, deux composés cétoniques (voir Chapitre 2, paragraphe III, 2.1). Par comparaison avec l'isomérisation acido-catalysée des α -aminaldéhydes non ramifiés (voir paragraphe I de ce chapitre), on pouvait imaginer, de la même manière, l'isomérisation acido-catalysée d'un α -aminaldéhyde 5₃ en α -aminocétone 5₄ et 5₅, qui permettrait de trouver l'origine de ces deux aminocétone.



L'étude de cette isomérisation se résume comme suit:

2.1

L'aminaldéhyde 5₃ est mis dans les mêmes conditions thermiques que l'alcool α,α-dichloré d'où il dérive, en présence d'un excès d'amine. Nous n'avons pas observé de trace des aminocétones 5₄ ou 5₅ au bout de 24 heures d'ébullition. Il en est de même en présence d'une faible quantité de chlorhydrate de pipéridine (5 %) et d'un excès d'amine.

2.2.

L'aminaldéhyde 5₃ est traité dans les mêmes conditions thermiques et catalytiques que l'alcool α,α-dichloré (1 M d'aminaldéhyde avec 2 M de chlorhydrate de pipéridine). Au bout de 24 heures d'ébullition et après l'élimination d'excès d'amine et de son chlorhydrate, le produit séparé est un mélange de 48 % d'aldéhyde de départ. Les 52 % de composés cétoniques sont partagés en 65 % de cétones α-aminées 5₅ et 35 % de 5₄.

Ce dosage est effectué par R.M.N. au moyen d'intégration de surface relative de la raie du proton *a*, de la raie du proton *d*, et du quadruplet du proton *e* d'un spectre de R.M.N. du mélange brut ainsi obtenu.

2.3

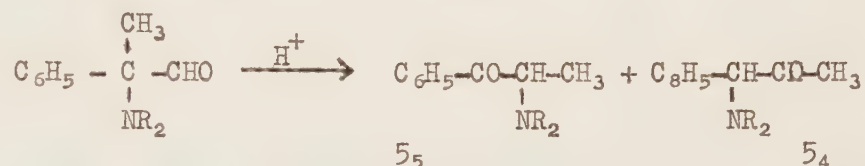
Au paragraphe 1.5 de ce chapitre, nous avons dit que la présence du chlorhydrate d'une amine n'avait aucun effet catalytique à froid sur la vitesse d'isomérisation d'α-aminaldéhyde 5₁. Il en est de même, et dans les conditions

semblables, pour le produit 5₃. L'aminobaldéhyde 5₃, abandonné en présence d'un excès de chlorhydrate de p pipéridine pendant une semaine, est resté intact.

2.4

Les expériences précédentes montrent que l'isomérisation de l'aldéhyde 5₃, en présence d'un excès de chlorhydrate de pipéridine, est vraisemblablement à l'existence d'une faible quantité d'acide chlorhydrique provenant de dissociation de ce sel en milieu réactionnel, qui serait le catalyseur. Ceci est constaté par l'effet purement catalytique des acides sur cette isomérisation.

En effet, l'aldéhyde 5₃ est complètement isomérisé en un mélange des deux cétones 5₄ et 5₅ en présence d'un excès d'acide acétique à reflux. Cette isomérisation est rapide.



Les cétones 5₄ et 5₅ étant thermodynamiquement plus stables que l'aldéhyde 5₃ rendent cette isomérisation irréversible, comme dans le cas de l'aldéhyde 5₁.

2.5

L' α -pipéridino-isobutanol résiste en milieu acide, et nous n'avons pas observé de trace d'isomérisation en appliquant les mêmes conditions expérimentales que pour l'aldéhyde 5₃. Par contre, le pipéridino-2 diphenyl-2,2 éthanal s'est entièrement isomérisé en α -pipéridino-phénylacétophénone, par un chauffage à reflux de cet aldéhyde en solution dans un excès d'acide acétique.



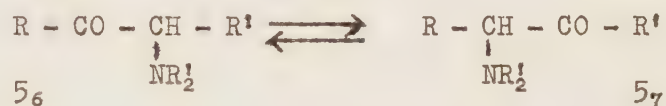
2.6

L'ensemble de ces résultats montre encore que l'isomérisation de l'aminobaldéhyde 5₃, possédant un noyau benzénique en α , est également possible en milieu acide et qu'au cours de la réaction de la pipéridine sur l'alcool α,α -dichloré, il se formait d'abord l'aldéhyde 5₃ qui s'isomériso ensuite dans les conditions de la réaction (voir Partie Expérimentale, chapitre 2) en cétones 5₄ et 5₅.

III. ISOMÉRISATION DES α -AMINOCÉTONES

L'isomérisation des composés carbonylés α -aminés avec l'amine tertiaire est jusqu'ici réservée uniquement aux α -aminoaldéhydes, alors que celle de ces composés avec l'amine secondaire est très générale et a fait l'objet de nombreux travaux, surtout dans le cas des α -aminocétones, les seuls composés de ce type déjà bien connus et de structure certaine.

En effet, deux sortes d'isomérisation des α -aminocétones 5₆ et 5₇ sont déjà bien connues; catalytique et thermique.



L'isomérisation catalytique de ces composés en présence de sel d'ammonium est connue depuis les travaux de BISCHLER (83) dont le mécanisme a été souvent discuté (84, 85, 86). L'isomérisation thermique est relativement récente et son mécanisme a été élucidé (84).

Les aminocétones avec amine tertiaire se sont révélées comme des produits effectivement stables, et de nombreuses tentatives pour réaliser leur isomérisation avaient échoué. (86, 87)

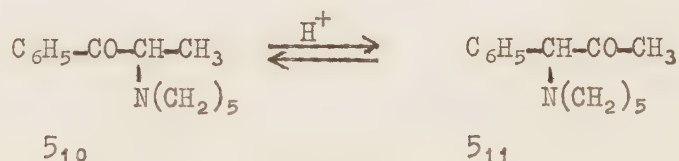
Après avoir constaté l'effet catalytique des acides protonés sur l'isomérisation des α -aminoaldéhydes 5₁ en α -aminocétones 5₂ dont la fonction aminée est tertiaire, il nous a paru intéressant d'appliquer cette méthode aux α -aminocétones 5₈ et 5₉ afin de trouver quelques renseignements sur le mécanisme de cette isomérisation.



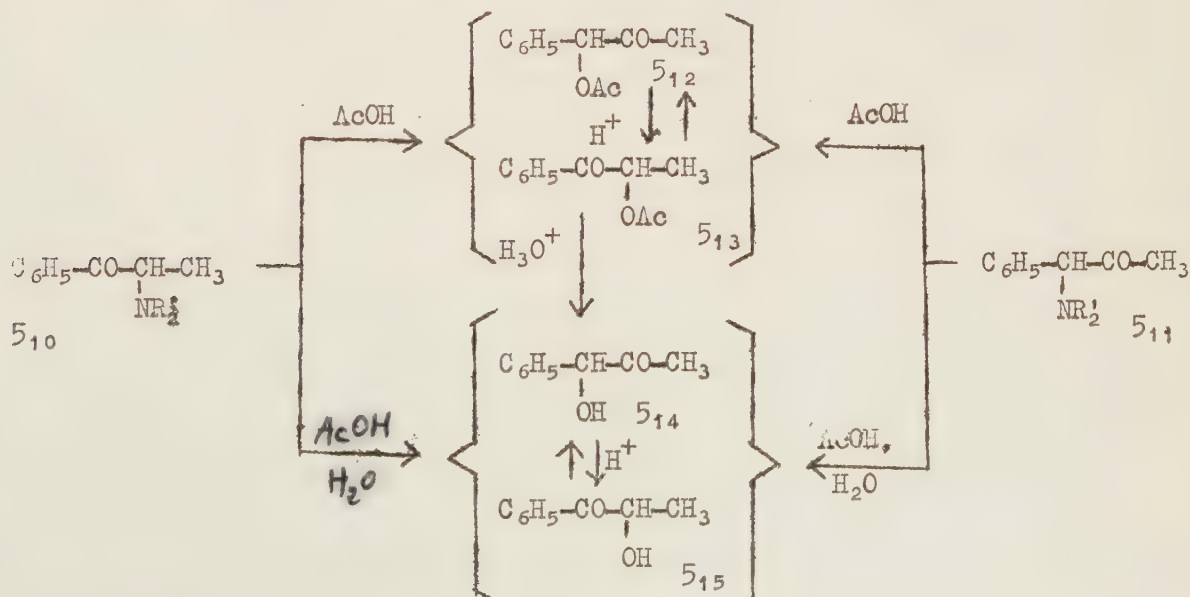
Notre travail est limité aux α -aminocétones 5₈ et 5₉ bisubstituées.

3.1 Isomérisation de la pipéridino-2 propiophénone et de la phényl-1 pipéridino-1 acétone

A priori, en tenant compte de l'énergie de résonance, l' α -aminocétone 5₁₀ devrait être un composé beaucoup plus stable que 5₁₁, et on s'attendait à une isomérisation irréversible 5₁₁ en 5₁₀. L'expérience montre que ces deux composés, en présence de chlorhydrate de pipéridine, dans les conditions d'isomérisation de l'aldéhyde 5₃ (voir paragraphe 2.3 de ce chapitre), ne sont pas isomérisables. Cependant, en présence d'un excès d'acide acétique chauffé à reflux pendant 12 heures ou dans les conditions du paragraphe 2.2 de ce chapitre, chacune de ces deux cétones 5₁₀ et 5₁₁ s'isomérisent en l'autre. Cette isomérisation est réversible, mais la constante d'équilibre ne peut pas être définie en présence d'acide acétique à cause des réactions parasites, car



à côté des produits d'isomérisation, il se forme des produits de substitution d'amine et, si l'on continue ce reflux longtemps, on obtient uniquement les composés non basiques 5₁₂, 5₁₃, 5₁₄ et 5₁₅.

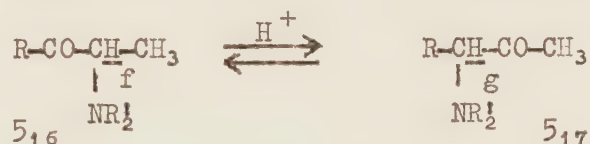


La séparation de ces isomères par distillation serait difficile. Leur existence est mise en évidence par leur spectre de R.M.N. Si les spectres I.R. des composés 5_{10} , 5_{11} et 5_{15} permettent de distinguer entre les carbonyles conjugués et non conjugués, ils ne permettent plus de distinguer entre les carbonyles de la fonction d'ester et de cétone pour le produit 5_{12} et les deux fonctions d'esters des composés 5_{12} et 5_{13} . C'est donc uniquement grâce à la spectroscopie de R.M.N. que l'on peut constater l'existence des deux esters α -cétoniques 5_{12} et 5_{13} . En effet, le proton fixé sur le carbone lié à l'acétoxy dans l'ester 5_{12} donne une raie unique, alors que celui de l'ester 5_{13} donne un quadruplet. C'est ainsi que nous avons pu démontrer l'isomérisation réversible des esters 5_{12} et 5_{13} en milieu acide.

Les esters 5_{12} et 5_{13} , aussi bien que les alcools 5_{14} et 5_{15} sont donc également sensibles à la catalyse acide. Chacun de ces composés, mis dans les mêmes conditions que les α -aminocétones 5_{10} et 5_{11} (en milieu acide) se transforme en son isomère, et l'isomérisation est toujours réversible. L'isomérisation des cétoles en milieu acide est d'ailleurs bien connue (100).

5.2 Extension de l'isomérisation des α -aminocétones en milieu acide.

L'isomérisation des cétones α -aminées, en présence d'un acide protoné, est très générale. Nous avons démontré que les α -amino-cétones en série linéaire aliphatique, comme en série arylaliphatique, dans les mêmes conditions que ces dernières sont également isomérisées réversiblement.



En vue de pouvoir facilement déterminer, par spectroscopie R.M.N., la structure des composés obtenus, nous avons choisi uniquement les cétones α -aminées des types 5_{16} et 5_{17} . L'isomérisation est encore constatée par l'étude des couplages des protons f et g. Le proton f donne un quadruplet, étant en α d'un méthyle, alors que le proton g forme un triplet, par couplage avec les deux protons du méthylène. La constante d'équilibre de cette isomérisation n'est pas encore déterminée.

3.3 Conclusion

Cette étude montre que l'isomérisation acido-catalysée observée dans le cas d' α -hydroxy (88), méthylthio (89), méthoxy (90) et acétoxy (99) aldéhyde est généralisable aux composés carbonylés α -substitués (aldéhydes ou cétones), dans lesquels le substituant nucléophile est amine et acétoxy.

B. PARTIE EXPERIMENTALE

1. TRANSPOSITION DES AMINOCÉTONES

On chauffe à reflux un mélange de 15 g d'aminocétone et de 100 cm³ d'acide acétique anhydre, pendant 18 heures. Le mélange refroidi est versé dans 200 cm³ d'une solution à 20 % d'acide chlorhydrique à froid. Les composés non basiques sont extraits à l'éther plusieurs fois. La solution étherée, lavée à l'eau, est séchée sur SO₄Na₂. Le solvant est évaporé sous vide partiel, et le résidu par distillation fournit 3 g d'un mélange de deux acétoxycétones isomères.

La phase acide aqueuse est neutralisée par CO₂HNa; à la fin de la neutralisation on additionne quelques grammes de potasse pour que le milieu devienne fortement alcalin. Les composés organiques sont extraits à l'éther, plusieurs fois. La solution étherée est lavée à l'eau alcaline (20 % de KOH), séchée sur SO₄Na₂, et distillée, après évaporation du solvant. On sépare un mélange de l'aminocétone de départ et de transposition (normalement entre 8 et 13 g).

On obtient ainsi, à partir de l' α -pipéridinopropiophénone:

- 3 g de composé non basique qui est constitué de 50 % d'acétoxy-2 propiophénone et de 50 % d'acétoxy-1 phényl-1 acétone, identifié par les spectres I.R. et de R.M.N. du mélange, qui sont entièrement superposables à ceux d'un mélange synthétique, avec les mêmes pourcentages. De plus, l'analyse élémentaire du mélange est théorique.
- 9 g d'un mélange de 70 % d'aminocétone de départ et de 30 % d' α -pipéridinophénylacétone. La constitution de ce mélange est également constatée de la même manière par les spectres I.R. et de R.M.N. du mélange et l'analyse élémentaire;

. A partir de l' α -pipéridino-phénylacétone:

- 2,8 g de composé non basique qui est un mélange de 37 % d'acétoxy-1 phényl-1 acétone et de 63 % d'acétoxy-2 propiophénone.
- 11 g d'un mélange de 72 % de produit de départ et 28 % d' α - pipéridino-propio-phénone.

. A partir de la pipéridino-3 pentanone-2:

- 12 g d'un mélange de 72 % de produit de départ et de 28 % de pipéridino-2 pentanone-3.

Les composés non basiques n'ont pas été étudiés.

La constitution de ces mélanges a été également établie par leurs spectres I.R. et de R.M.N. qui sont entièrement superposables à ceux du mélange des deux composés authentiques correspondants, avec les mêmes pourcentages, et contrôlée par l'analyse élémentaire.

2. TRANSPOSITION D'ALDÉHYDE α -PIPÉRIDINO-HYDRATROPIQUE

Un mélange de 10 g de cet aldéhyde et de 50 cm³ d'acide acétique anhydre est porté à reflux pendant 1 heure. Après les traitements de séparation des produits aminés, selon la technique habituelle, et distillation des produits, on obtient 8 g d'un mélange de 75 % de produit de départ et de 25 % d' α -pipéridino-phénylacétone.

Si l'on chauffe à reflux pendant 12 heures un mélange de 10 g de cet aldéhyde et de 50 cm³ d'acide acétique, après la séparation des composés aminés, on obtient par distillation 8 g d'un mélange de 60 % d' α -pipéridino-propio-phénone et 40 % d' α -pipéridino-phénylacétone. On constate que l'aldéhyde est complètement transposé. Les composés non basiques étant très peu abondants n'ont pas été recherchés.

Un mélange de 0,05 mole d'aldéhyde α -aminé et de 0,15 mole de pipéridine est soumis à un courant de 0,1 M d'acide chlorhydrique qui forme tout de suite le chlorhydrate d'amine. On porte à reflux ce mélange pendant 3 heures. Après la séparation des composés organiques aminés, le dosage par R.M.N. montre

que c'est un mélange à 48 % de produit de départ, 35 % d' α -pipéridino-propionophénone, et 19 % d' α -pipéridino-phénylacétone. Cette transformation s'effectue aussi en présence de chlorhydrate d'amine séparément préparé à chaud.

3. TRANSPOSITION D' α -PIPERIDINO α -DIPHENYL ETHANAL

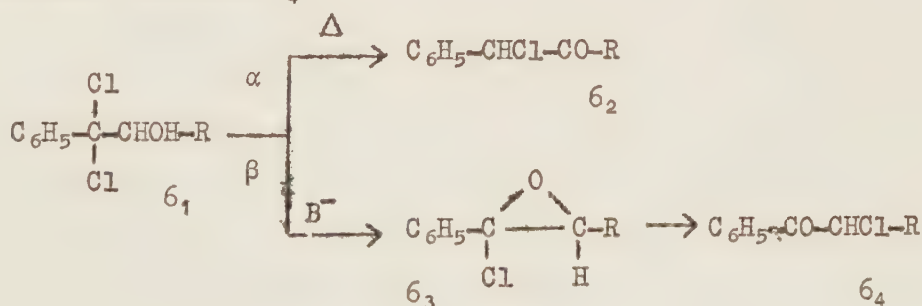
3 g de cet aldéhyde en solution dans 5 cm³ d'acide acétique sont portés à reflux pendant 5 heures. Le mélange est refroidi. Après les traitements habituels, on obtient, par recristallisation des composés basiques, 2 g d' α -pipéridino-phénylacétophénone identifié avec un échantillon authentique par la méthode habituelle. Ainsi, l'aldéhyde est complètement isomérisé.

CHAPITRE 6

A. MÉCANISMES DE RÉACTION

1. MÉCANISME DE LA TRANSFORMATION DES ALCOOLS α, α -DICHLORES EN COMPOSÉS CARBONYLÉS

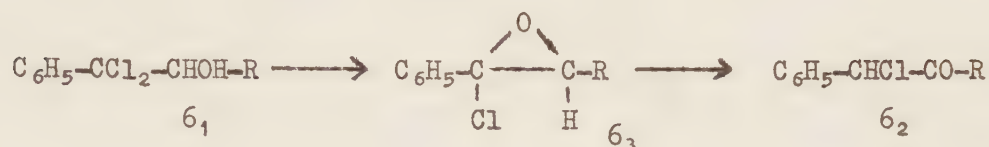
Nous avons vu, dans le second chapitre, que les alcools α, α -dichlorés 6_1 , possédant deux atomes de chlore benzyliques sont des composés instables et, par effet thermique, ils perdent une molécule d'hydracide pour former les composés carbonylés α -chlorés 6_2 correspondants, dans lesquels l'oxygène est doublement lié à l'atome de carbone initialement porteur de la fonction hydroxylée (81), alors que les mêmes composés 6_1 , par action d'une base minérale, et dans des conditions douces, perdent encore une molécule d'hydracide, mais pour fournir les chloro-époxydes 6_3 correspondants (90), lesquels se transposent ensuite et dans des conditions douces en composés carbonylés isomères des précédents, dans lesquels l'oxygène est doublement lié à l'atome de carbone porteur initial des deux atomes de chlore 6_4 .



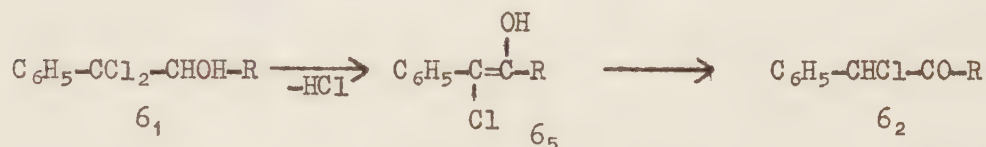
a $\text{R}=\text{H}$; b $\text{R}=\text{CH}_3$

On pouvait imaginer que le chloro-époxyde 6_3 soit l'intermédiaire commun dans les deux processus α et β . Il faut donc admettre que, par pyrolyse, l'alcool 6_1 perde une molécule d'hydracide, de la même façon que par action d'une base et fournisse le composé 6_3 lequel, par migration d'un hydrogène anionique

(90) se transposerait en produit 6₂, de la même manière que la transposition des époxy-éthers en présence d'un catalyseur (88).

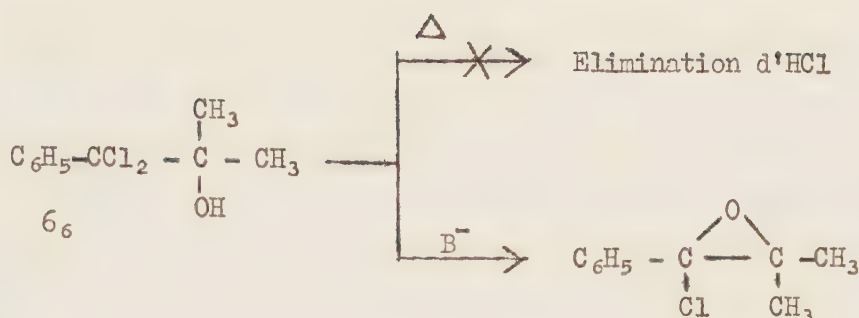


On pouvait soupçonner également le départ d'un atome de chlore et d'un atome d'hydrogène lié directement à l'atome de carbone de la fonction hydroxylée avec formation d'un énol (82) instable qui, par migration du proton de la fonction O-H, devenue énolique, fournirait le composé 6₂.

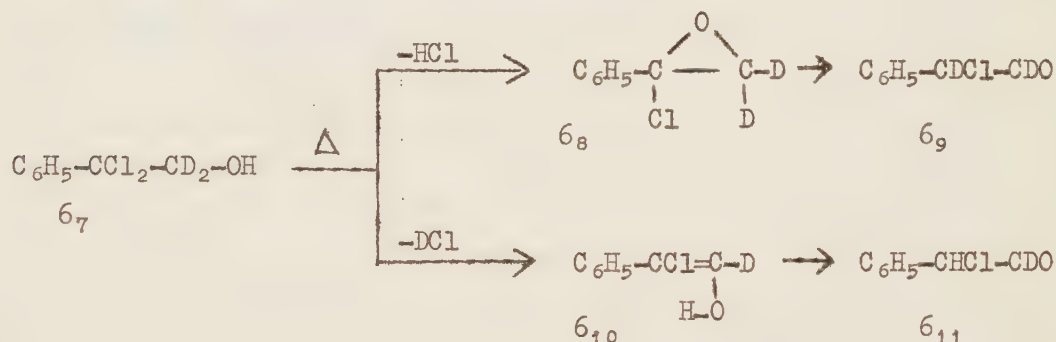


Nous avons pu apporter des arguments en faveur de ce dernier processus avec formation intermédiaire d'un énol.

En effet, les exemples 6₁ où R=H, CH₃ ou C₆H₅ sont sensibles à la chaleur et perdent ainsi facilement une molécule d'hydracide pour former les composés du type 6₂, ^{alors que} l'exemple où le carbone porteur de la fonction OH est bisubstitué (l'alcool tertiaire) est absolument stable dans les conditions même plus énergiques que la pyrolyse des précédents. Ceci montre que ces alcools α,α-dichlorés par pyrolyse ne donnent pas, comme produit intermédiaire de leur transformation en composés du type 6₂, un chloro-époxyde 6₃, car, dans tous les exemples 6₁ et 6₆, la fonction OH est présente. La seule différence entre les alcools α,α-dichlorés 6₁ et 6₆ réside dans le ou les protons (R=CH₃, C₆H₅ ou H) qui sont fixés sur le carbone du carbinol et qui seraient les responsables de cette transformation. Tandis que si la pyrolyse de ces alcools α,α-dichlorés s'effectuait aux dépens du proton de la fonction OH, il faudrait que l'alcool 6₆ perde également une molécule d'HCl, comme cela intervient au cours de la réaction d'une base sur ce dernier.



En vue de déterminer le rôle des deux protons de $-\text{CH}_2\text{OH}$ de l'alcool 6₁₂, nous les avons remplacés par du deutérium. En effet, si le chloro-époxyde 6₈ était l'intermédiaire de cette élimination d'hydracide, par pyrolyse, l'alcool deutéré 6₇ fournirait l'aldéhyde bideutééré 6₉, alors que l'intermédiaire éno-lique provenant du départ d'un atome de chlore et de deutérium de $-\text{CD}_2\text{OH}$ donnerait l'aldéhyde monodeutééré 6₁₁.

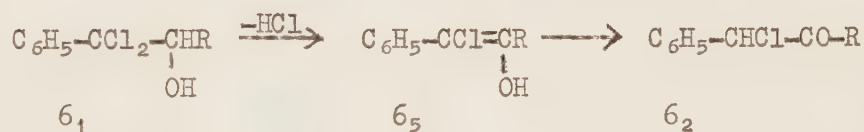


L'expérience conduit à un mélange en proportion variable de 6₉ et 6₁₁, identifié par R.M.N. Ce résultat nous montre que le mécanisme est, au moins en partie, énolique. Il peut l'être entièrement si l'on envisage l'échange isotopique entre DCl dégagé et l'hydroxyle d'énol non encore isomérisé en aldéhyde 6₁₁.

Nous avons essayé de mettre en évidence l'existence de cette forme énolique 6_{5a} par ses propriétés optiques. En étudiant la transposition thermique de l'alcool 6_{1a} dans CCl₄, à 70°, par R.M.N., nous n'avons obtenu aucun renseignement sur la structure du composé intermédiaire. On constate uniquement la diminution de la raie des deux protons de CH₂OH, et l'apparition simultanée du doublet de proton aldéhydique 6_{2a} pour l'alcool 6₁.

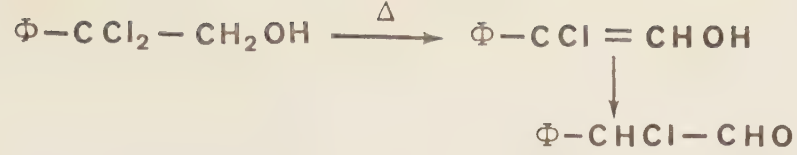
L'examen de cette transposition par I.R. a été plus heureux, et c'est l'alcool phényl-éthylrique dichloré 6_{1a} qui nous a fourni les meilleurs résultats. Quand on chauffe vers 100° cet alcool pur, sans solvant, on observe un abondant dégagement de gaz chlorhydrique, et le mélange obtenu contient l'aldéhyde 6₂₂ (35); on y trouve, en plus, un produit instable auquel ses propriétés permettent d'attribuer la formule d'un énol.

Dans le spectre I.R. pris rapidement, on décèle, en plus de la fréquence aldéhydique à 1735 cm⁻¹, une fréquence éthylénique à 1640 cm⁻¹ qui disparaît en quelques minutes. Cette bande n'est observable qu'après un chauffage de courte durée, suivi d'un refroidissement rapide. Une partie de ce spectre est présentée sur la figure n°1. L'élimination d'hydracide avec formation d'énol est finalement constatée par pyrolyse de l'acétate d'alcool 6₁₂, dans lequel le groupement hydroxyle est remplacé par un acétoxyle (voir chapitre 2, paragraphe 4.2). Nous schématisons donc le mécanisme ainsi constaté comme suit:

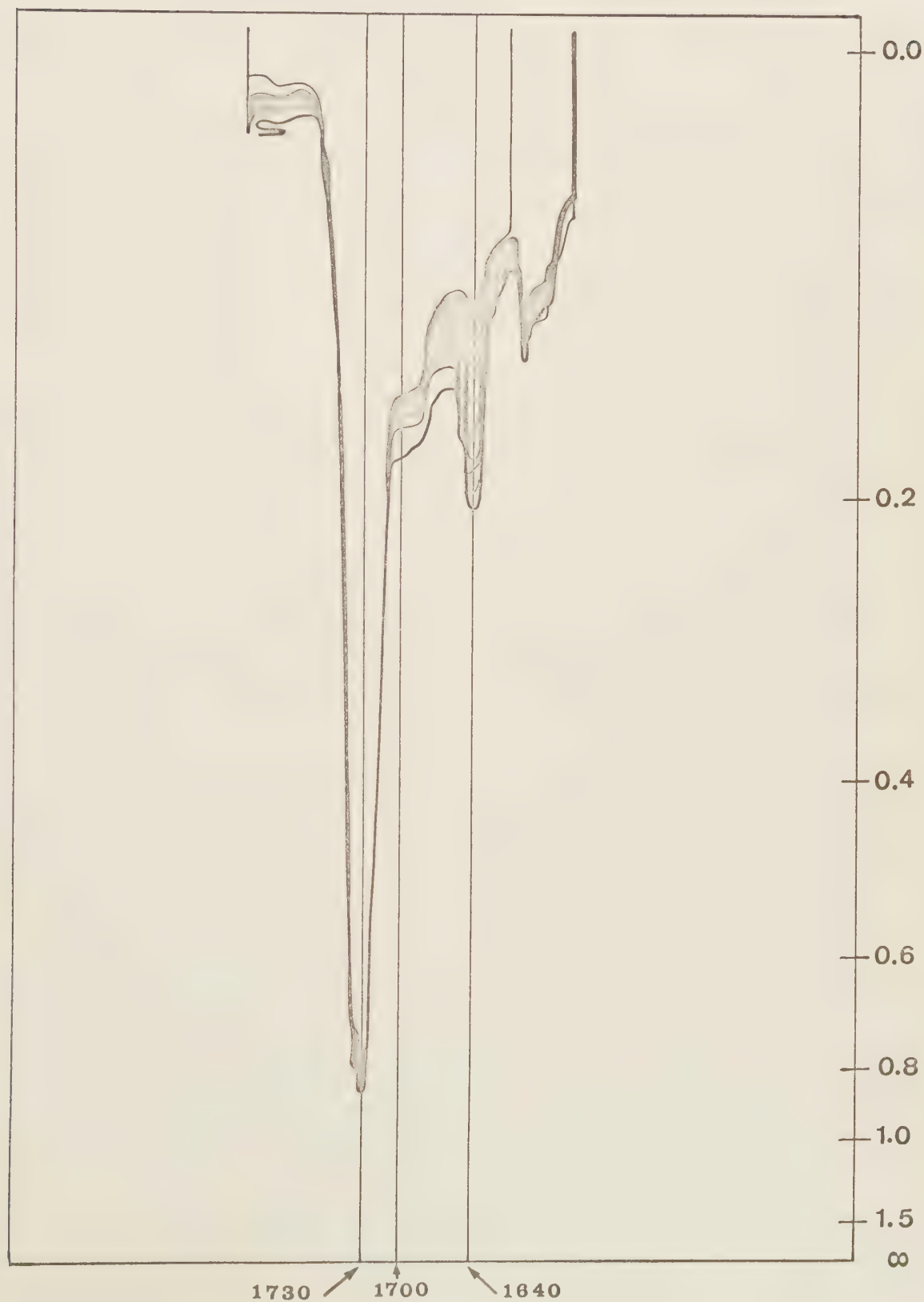


Ce mécanisme sera valable dans tous les cas où un alcool α,α-dichloré perd une molécule d'acide chlorhydrique pour fournir un composé carbonylé avec l'atome de l'oxygène doublement lié à l'atome de carbone porteur initial de la fonction hydroxyle.

FIGURE n° 1 (p. 122)

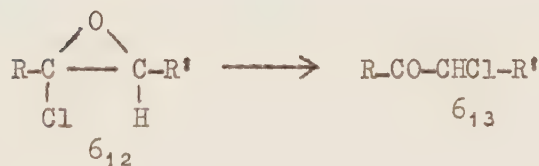
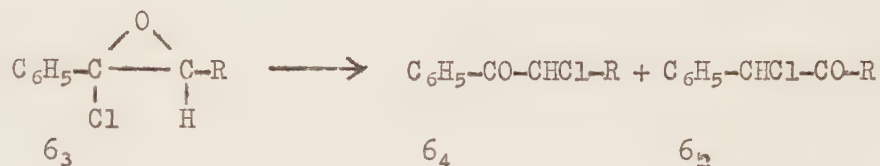


122.



2. MÉCANISME DE LA TRANSPOSITION DES CHLORO-ÉPOXYDES EN COMPOSÉS CARBONYLÉS α -CHLORES

Dans le troisième chapitre, nous avons exposé les résultats expérimentaux de la transposition thermique et catalytique des chloro-époxydes. Nous avons démontré que, seuls, les chloro-époxydes 6_3 , possédant un atome de chlore benzylique, donnent naissance, en présence de catalyseur ou par l'effet thermique, aux mélanges de deux composés carbonylés isomères 6_4 et 6_2 , alors que tous les autres exemples 6_{12} , traités de la même façon, n'en fournissent qu'un seul 6_{13} .



Les exemples 6_{13} et 6_4 sont les composés provenant de la migration de chlore, tandis que les produits 6_2 sont ceux de la migration apparente d'hydrogène.

Il faut donc trouver l'origine de cette anomalie et élucider le mécanisme de ces transpositions.

2.1 Migration d'hydrogène

Nous venons d'éliminer l'hypothèse d'une migration réelle d'hydrogène dans le cas des chloro-époxydes 6_3 , alors que ces mêmes composés, par pyrolyse, fournissent effectivement le composé 6_2 qui pourrait provenir de cette migration.

Nous avons constaté que cette isomérisation est en même temps thermique et catalytique (si le catalyseur est HCl), ou uniquement catalytique quand le

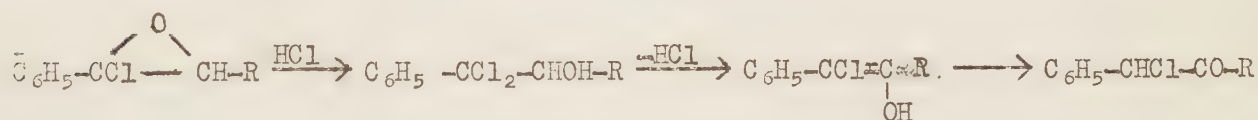
catalyseur est un acide protoné (SO_4H_2 par exemple). Ceci est constaté par les observations suivantes:

1.1. Les chloro-époxydes 6_3 à froid (-5°) se transposent uniquement en cétones 6_4 correspondantes. Nous avons que, dans ces conditions, les alcools α,α -dichlorés 6_1 sont stables.

1.2. La pyrolyse de ces chloro-époxydes 6_3 en présence d'une base (amine tertiaire) fournit également et uniquement les composés 6_4 . Le rôle de la base est donc de neutraliser l'acide libre qui joue le rôle de catalyseur.

1.3. Les acides protonés catalysent largement la formation des composés 6_2 , même à froid (-5°), sauf l'acide chlorhydrique, dont nous avons montré qu'il peut s'additionner sur le cycle époxydique de ces composés 6_3 , pour fournir les alcools α,α -dichlorés correspondants, lesquels sont stables dans ces conditions (voir chapitre 4, paragraphe 3).

Il en résulte qu'à la température de décomposition des chloro-époxydes 6_3 , HCl présent réagit sur les chloro-époxydes en provoquant la formation des alcools 6_1 intermédiaires, lesquels, par le mécanisme cité ci-dessous, passant par la forme énolique, se transforment en composés carbonylés 6_2 .



2.2 Migration du chlore

La migration du chlore en absence ou en présence de catalyseur acide est très commune pour les chloro-époxydes, quels que soient leurs substituants, alors que celle de l'hydrogène est réservée uniquement à ceux qui contiennent un atome de chlore benzylique 6_3 et exigent le catalyseur acide.

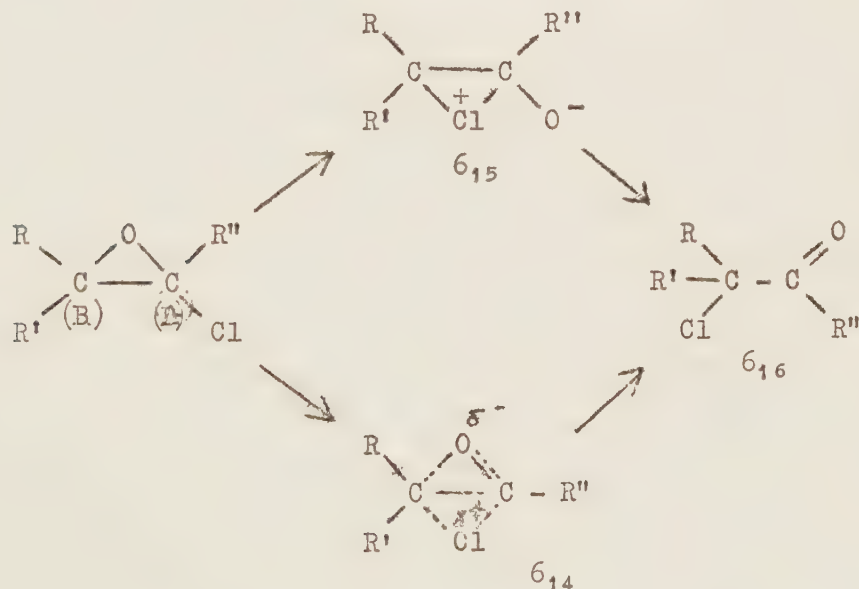
On sait que les éthers α -chlorés sont des composés très réactifs et que la substitution du chlore dans les réactions $\text{S}_{\text{N}}1$ est facilitée par la stabilité de carbocation formé par la mésomérie avec les électrons libres de l'oxygène.



La facilité de la migration du chlore, dans les chloro-époxydes, montre que l'halogène est beaucoup plus mobile que dans les éthers α -chlorés. Cette mobilité serait due, d'une part à l'énergie de tension élevée du cycle à trois atomes, d'autre part, à la fragilité de la liaison C-Cl étant en α de la liaison C-O. Cette migration pourrait donc s'expliquer par les mécanismes suivants:

2.2.1. Transposition intramoléculaire

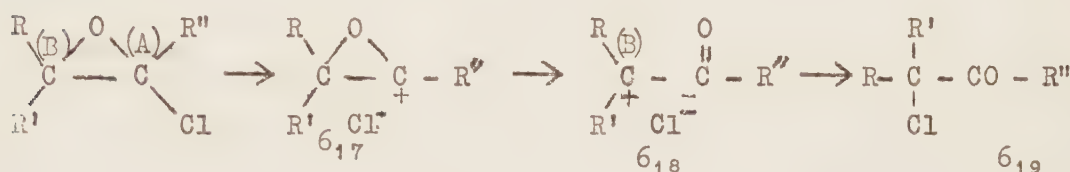
Un doublet électronique libre du chlore attaquerait l'atome de carbone (B) pontal, de la même molécule. Ceci provoquerait une ionisation partielle de la liaison C(B) - O et de C(A)-Cl, pour former l'intermédiaire 6_{14} ou une ouverture simultanée de cette liaison C(B)-O. 6_{15} qui donneraient le même composé final 6_{16} .



Cette réaction serait donc du type S_{N2} intramoléculaire (90).

De tels mécanismes ont été déjà envisagés et stéréochimiquement contrôlés dans le cas d'isomérisation des composés α - β dibromés (91, 92).

Cette transposition intramoléculaire pourrait être également expliquée par la formation d'une paire d'ions (6₁₇) dans laquelle la participation des doublets électroniques libres de l'oxygène semblerait être difficile à cause de la tension du cycle. La charge cationique se déplacerait ensuite sur le carbone B. 6₁₈, par ouverture du cycle époxydique, et serait stabilisée par l'absorption de l'anion le plus proche de lui.

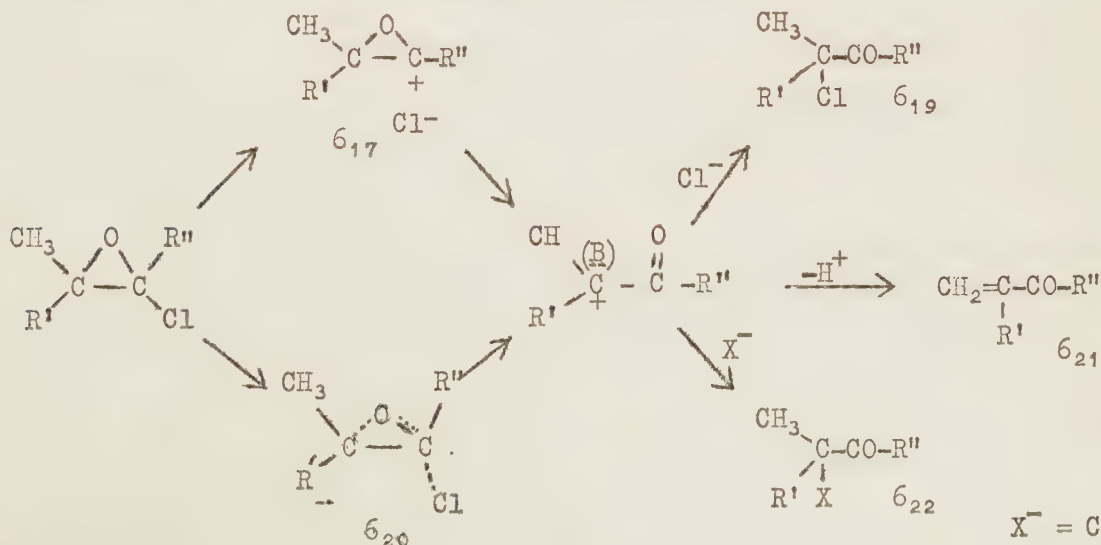


C'est donc un mécanisme S_N₁ intramoléculaire. La formation d'une paire d'ions a été envisagée pour l'isomérisation d'un chloro-époxyde en série alicyclique (58).

2.2.2. Transposition intermoléculaire

Si la paire d'ions 6₁₇ ou le cation 6₁₈ a une durée de vie suffisante, l'anion Cl⁻ pourrait se détacher et attaquer le cation d'une autre molécule. Cet anion Cl⁻ pourrait aussi être remplacé par un autre ion X⁻ du milieu et la substitution deviendrait ainsi du type S_N₁ intermoléculaire.

La formation du cation C⁺_(B) pourrait être du type d'élimination assistée du chlore par ouverture simultanée du cycle époxydique 6₂₀.



Quand le cation 6_{18} est stabilisé par l'effet inducteur des groupes voisins (R et R'), ou par hyperconjugaison des liaisons C-H de ces groupes, il pourrait se stabiliser par arrachement d'un proton (de la liaison C-H par exemple). On obtiendrait donc un composé carbonylé α - β éthylénique 6_{21} .

Les trois types de ces composés 6_{19} , 6_{21} et 6_{22} sont obtenus expérimentalement. Nous résumons donc les résultats expérimentaux comme suit:

2.2.2.1 Effectuant la transposition des chloro-époxydes bisubstitués en présence de Br_2Ca , nous avons obtenu un mélange de composés carbonylés α -chloré et α -bromé en proportions variables. Il faut noter que l'échange d'halogène entre le composé carbonylé et Br_2Ca , dans les mêmes conditions, est négligeable.

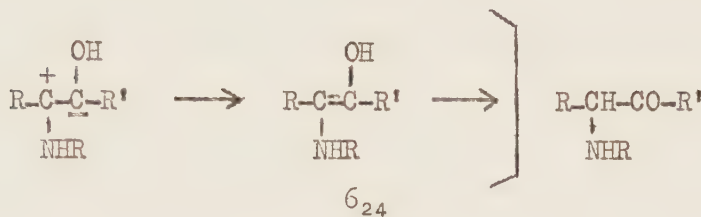
2.2.2.2 Le même traitement des chloro-époxydes trisubstitués, dans ces conditions, en présence de Br_2Ca , fournit à côté d'une grande quantité de composés α,β -éthyléniques correspondants (voir chapitre 3, paragraphe 5,) un mélange de deux composés carbonylés α -chloré et α -bromé en proportion variable. Ces composés carbonylés α -halogénés sont stables dans les mêmes conditions et ne perdent pas d'hydracide pour fournir le produit α,β -éthylénique 6_{21} .

On pourrait donc considérer ce dernier mécanisme (paragraphe 2.2.2) intermoléculaire comme un des mécanismes les plus vraisemblables, à condition qu'il n'y ait pas une attaque nucléophile de Br^- sur le cycle époxydique (voir plus loin le paragraphe 4).

3. MÉCANISME DE LA TRANSPOSITION DES COMPOSÉS CARBONYLES α -AMINÉS

Le mécanisme de la transposition des α -amino-cétones, avec l'amine secondaire, a déjà été étudié, surtout par deux équipes qui proposent les deux sortes de mécanismes suivantes:

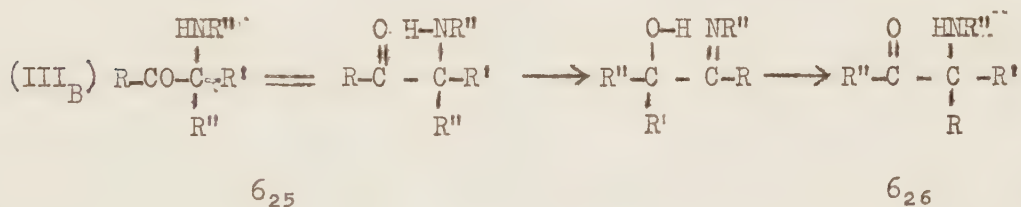
3.1. Le mécanisme III_A est proposé par NELSON et coll. (85); il serait intramoléculaire pour l'oxygène et intermoléculaire quant à l'azote



Cette transposition est effectuée en présence d'amine et de son chlorhydrate.

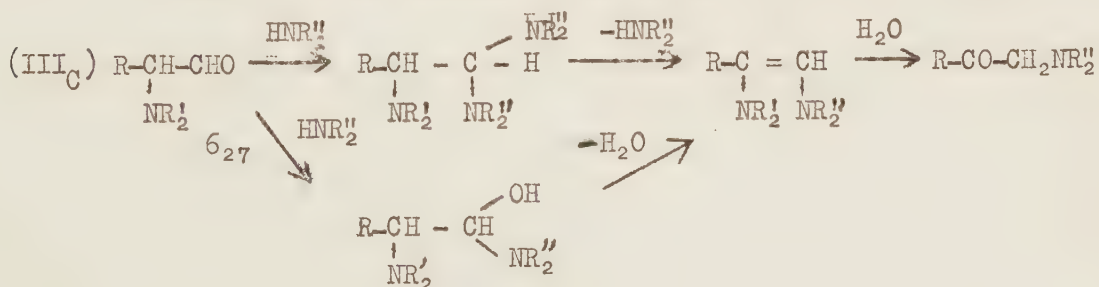
3.2.

STEVENS et coll. (87, 93), pour la transposition thermique des amino-cétones 6₂₅ proposent le mécanisme suivant, intramoléculaire pour l'oxygène et pour l'azote.



3.3.

Dans le cas des α -amino-aldéhydes avec amine tertiaire, A. KIRRMANN, L. et P. DUHAMEL (76) ont constaté le mécanisme catalytique suivant:

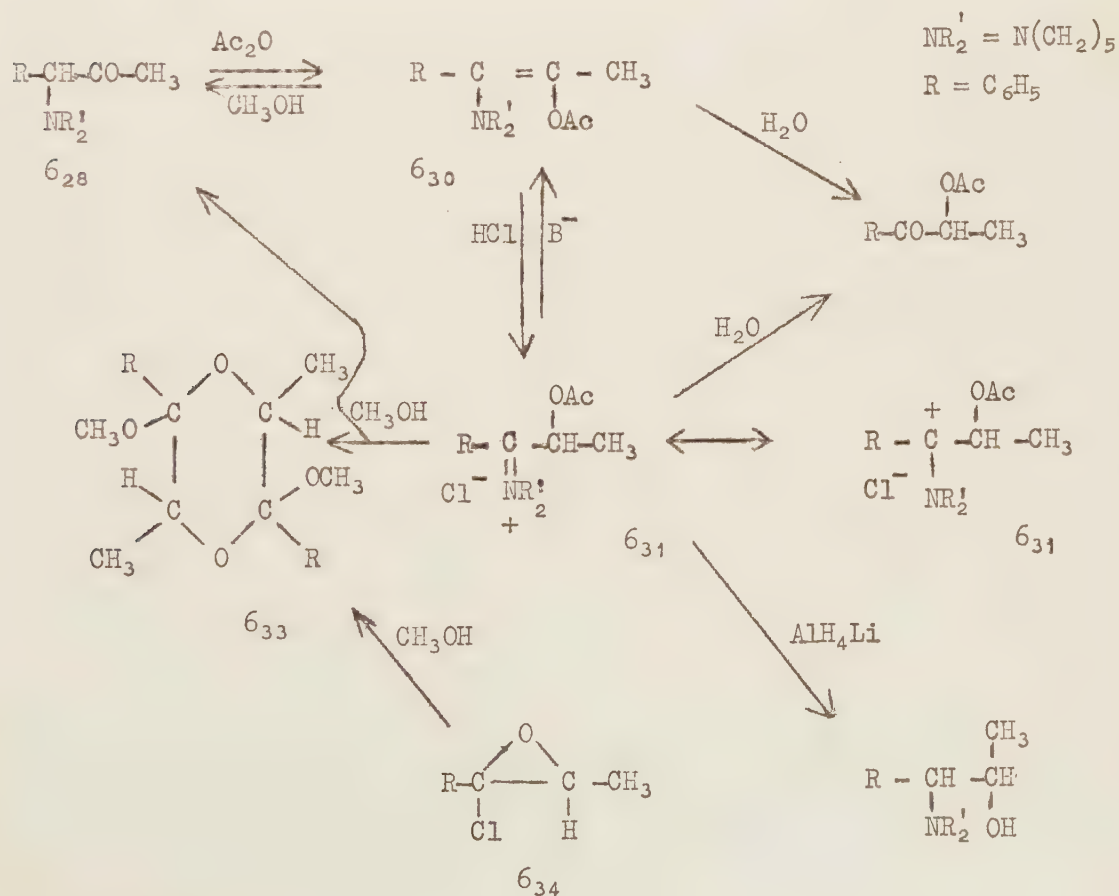


qui est intermoléculaire pour l'azote et pour l'oxygène. Il est assez proche du mécanisme de Nelson (3.1).

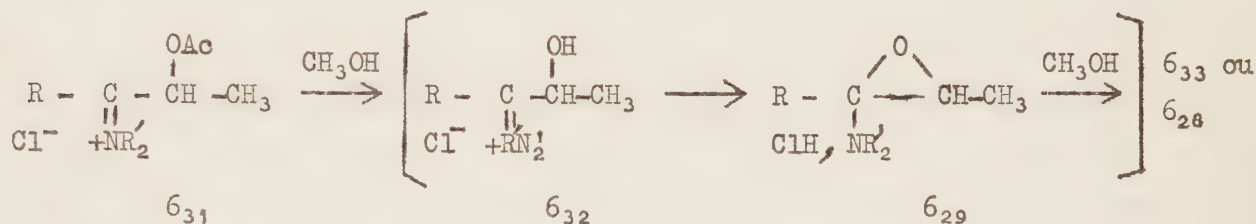
Nous avons remarqué que la transposition des α -aminocétones 6_{28} est aussi réalisable en présence des acides protonés, et celle des amino-aldéhydes 6_{36} également. Le mécanisme III_B ne peut pas intervenir au cours de la transposition des α -amino-cétones ou aldéhydes avec l'amine tertiaire. Il nous fallait donc vérifier la possibilité d'application d'un des deux autres mécanismes III_A ou III_C.

Les α -aminocétones 6_{28} ou aldéhydes 6_{36} avec un carbone tertiaire ne sont pas transposés en présence des amines secondaires, quelles que soient les conditions expérimentales.

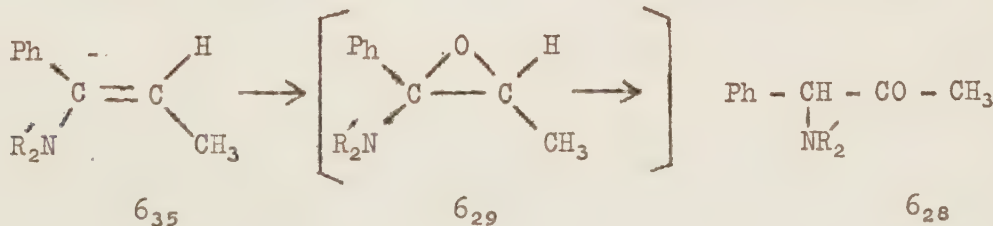
En vue d'examiner le mécanisme III_A, nous avons essayé de synthétiser l'amino-époxyde 6_{29} , du même type que 6_{23} , ($R=C_6H_5$, $R'=CH_3$), par la méthode suivante:



Si nous admettons que la méthanolyse de l'estér 6₃₁ s'effectue normalement, l'alcool 6₃₂ ainsi obtenu ne pourrait pas être stable et formerait l'amino-époxyde 6₂₉. En fait, la méthanolyse de cet ester 6₃₁ fournit un mélange dépendant de la quantité du méthanol, des composés 6₃₃ et 6₂₈. Le composé dioxannique 6₃₃ est également formé par action du méthanol sur le chloro-époxyde 6₃₄. On pourrait penser que l'amino-époxyde 6₂₉ dont l'amine conserverait la forme ammonium, pourrait subir une réaction avec le méthanol, du même type que le chloro-époxyde 6₃₄ pour former le composé 6₃₃, ou une migration d'hydrogène pour fournir l'aminocétone de départ 6₂₈.



Il en est de même de l'oxydation d'une énamine d'une cétone. En effet, l'énamine de la propiophénone 6₃₅ a été soumise à quelques oxydants: H₂O₂, p.H.O₂-C₆H₄-CO₃H et (CH₃)₃CO₂H. (Ces réactions seront décrites dans la partie expérimentale). Les meilleurs résultats sont obtenus par oxydation de ce composé au moyen de l'hydropéroxyde de tertiobutyle dans le chloroforme. On obtient, sans pouvoir mettre en évidence un autre composé, directement l'aminocétone 6₂₈, avec un rendement satisfaisant par rapport à l'avancement de la réaction.



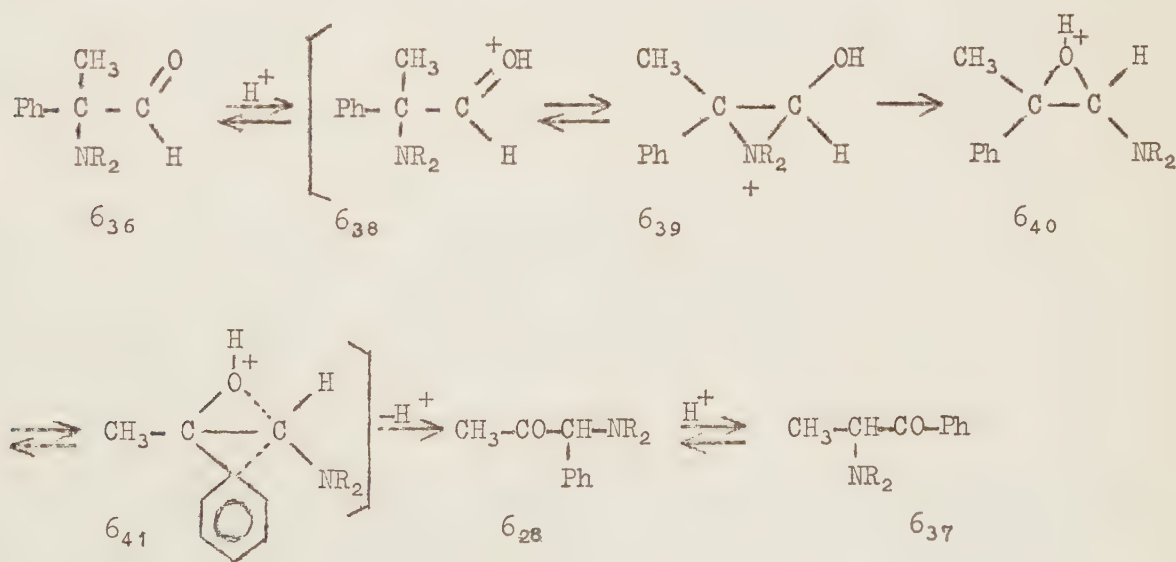
Donc, si l'oxydation a fourni comme intermédiaire l'amino-époxyde 6₂₉, ce composé se transposerait dès sa formation, non pas avec migration de l'azote mais avec celle de l'hydrogène, pour former l'aminocétone finale 6₂₈. La formation

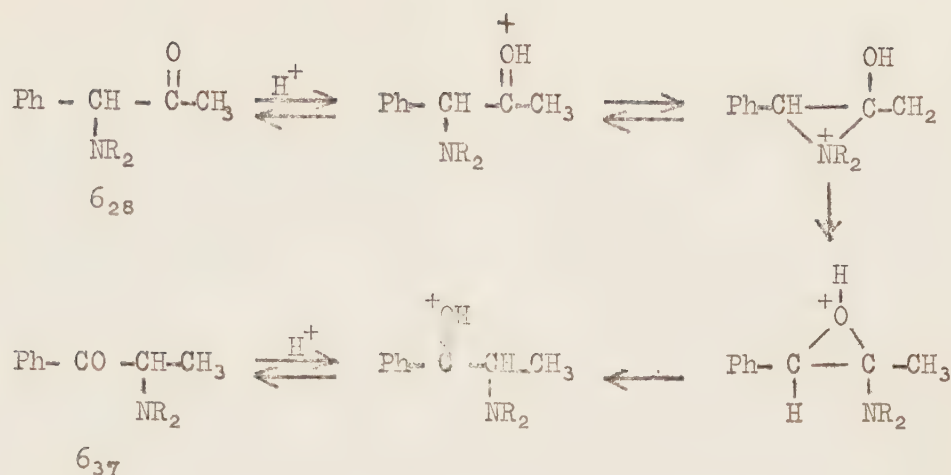
transitoire de l'amino-époxyde hypothétique 6₂₉ pourrait donc être envisagée au cours de la méthanolyse de l'ester 6₃₁.

La migration d'hydrogène dans un amino-époxyde ressemble à celle de migration de cet élément dans les époxy-éthers en présence des acides de Lewis (57 b. 96). Dans les chloro-époxydes, par contre, la migration d'hydrogène ne semble pas se produire.

Nous savons que l'amino-aldéhyde 6₃₆, en milieu acide, s'isomérise en aminocétone 6₂₈ (voir Partie Expérimentale, chapitre 5, paragraphe 2), laquelle à son tour s'isomérise réversiblement en son isomère 6₃₇. Les deux mécanismes, III_B et III_C ne peuvent pas intervenir dans cette isomérisation car, d'une part, le sel d'immonium 6₃₁, possédant le même genre de structure que l'imino-alcool envisagé comme intermédiaire dans le mécanisme III_B (l'azote doublement lié au carbone), est bien stable et ne subit aucune isomérisation; d'autre part, le composé 6₃₆ ne peut pas fournir une ène-diamine comme il est envisagé dans le mécanisme III_C.

On pourrait, dans ce cas, attribuer à cette isomérisation le même type de mécanisme proposé par A. KIRRMANN (73) mais avec l'intervention d'acide:





L'existence d'un cycle épammonium 6_{39} a été postulée aussi par CROMWELL (94), et celle d'un amino-époxyde par plusieurs auteurs (72, 73, 96, et 97) quoiqu'elle ne soit pas encore expérimentalement démontrée. L'ouverture des alcoxy-époxydes, les composés les plus proches des amino-époxydes 6_{40} , avec l'assistance du noyau aromatique 6_{41} a été postulée (61). Dans le cas de l'aldéhyde 6_{36} , la migration primaire du noyau benzénique serait certaine si l'on pouvait comparer ce composé avec l' α -pipéridino-isobutanal et l' α -pipéridino-biphényléthanal. En effet, le premier, dans les conditions d'isomérisation: de l'aldéhyde 6_{36} résiste, et nous n'avons observé aucune trace de produit d'isomérisation, alors que le second, 6_{42} , subit une isomérisation totale en amino-cétone 6_{43} correspondante.



La comparaison entre les aminocétone 6_{44} où R et R' = alkyle, et les amino aldéhydes 6_{45} , démontre que le vrai responsable de cette isomérisation est l'hydrogène lié au même atome de carbone que l'azote: l'aldéhyde 6_{45} n'étant pas transposé dans ces conditions; le groupement alkyle ne migre pas



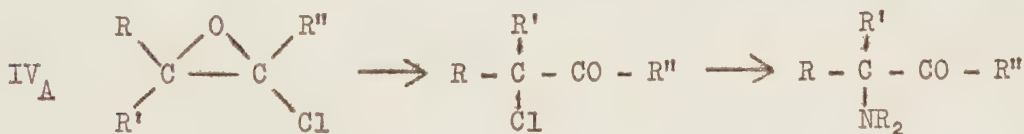
Donc, dans le cas des aminocétones où $\text{R} = \text{Ph}$. $\text{R}' = \text{CH}_3$ ou l'inverse, ce seront, de la même manière, l'hydrogène et l'azote qui seront les agents migrateurs, tandis que les aldéhydes 6_{36} et 6_{42} montrent bien la migration du phényl en absence d'hydrogène.

4. MÉCANISMES D'ATTAQUE NUCLEOPHILE SUR LES CHLORO-ÉPOXYDES

Les trois mécanismes ci-dessous peuvent intervenir au cours de la réaction d'une amine secondaire avec les chloro-époxydes.

4.1

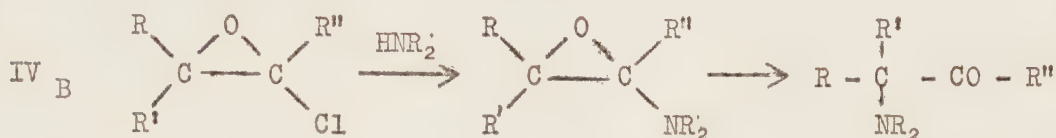
L'isomérisation thermique des chloro-époxydes, suivie de la substitution du chlore par l'amine, dans le composé de transposition.



Nous avons vu, en effet, (paragraphe 2.1₁₋₂ du chapitre 5) que la pyrolyse de ces chloro-époxydes en présence d'une amine tertiaire fournit les composés carbonylés α -chlorés de transposition du chlore.

4.2.

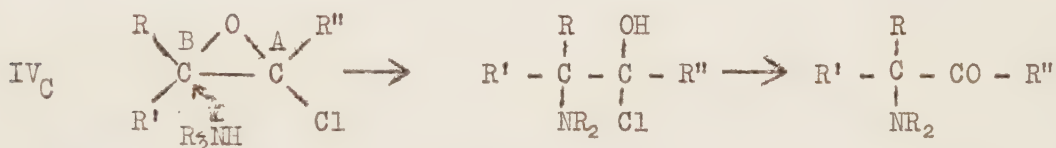
On pourrait envisager une substitution du chlore avec formation d'un amino-époxyde correspondant, lequel, par migration de l'azote, accompagnée d'ouverture du cycle époxydique, donnerait le produit final:



Un tel mécanisme a été déjà envisagé pour l'action d'une amine sur les alcools- α, α -dichlorés. (72)

4.3.

Une attaque directe de l'amine du côté B, avec l'ouverture du cycle époxydique et expulsion du chlore serait un autre mécanisme possible.



Un mécanisme pareil a été envisagé pour l'action des amines sur les époxy-éthers (71). Les résultats que nous avons expérimentalement obtenus sont en faveur de ce dernier mécanisme IV_C .

Le mécanisme IV_A ne peut pas être considéré car les chloro-époxydes traités strictement dans les mêmes conditions expérimentales (voir Partie Expérimentale Chapitre 4, paragraphe 3), avec une amine tertiaire (pyridine) ou une amine secondaire, ne s'isomérisent pas.

Le mécanisme IV_B ne pourrait pas être exclu, sauf si l'on admet que les amino-époxydes ne subissent pas un déplacement d'azote. Ceci serait raisonnable par la comparaison des époxydes aminés hypothétiques avec les époxy-éthers et nos résultats expérimentaux. En effet, on sait que les époxy-éthers, sous l'influence catalytique des acides de Lewis (67b, 95) subissent une isomérisation avec migration d'un des substituants de l'atome du carbone non porteur d'alcoyle; on

sait aussi que l'azote donne plus facilement ses électrons p sous l'effet électron-accepteur des groupements voisins. On pourrait donc penser qu'un amino-époxyde subirait, encore plus facilement, le même type d'isomérisation des époxy-éthers, ce que nous avons observé dans le cas d'oxydation d'une ~~én-~~ ~~am-~~ ~~ine~~ (voir paragraphe 3 de ce chapitre). Par conséquent, le mécanisme IV_C étant en commun avec les époxy-éthers (67b, 61) serait le plus acceptable.

B - PARTIE EXPERIMENTALE

1. PREPARATION D'ACÉTATE D'ENOL d' α -PIPÉRIDINO-PHÉNYLACÉTONE $\text{Ph-CN}(\text{CH}_2)_5\text{COAc-CH}_3$

Dans un ballon de 250 cm³ surmonté d'un réfrigérant à reflux, sont mélangés 80 g d' α -pipéridino-phénylacétone avec 100 cm³ d'anhydride acétique. Le mélange est chauffé doucement jusqu'à ébullition. On arrête le chauffage dès le commencement du reflux. Il se produit une réaction exothermique sans violence. La réaction terminée, le mélange se refroidit doucement. Le solvant est alors évaporé sous un vide poussé (0,5 mm Hg) et condensé dans un piège refroidi à - 75°. Par distillation du résidu, on obtient 81 g d'ester. Rdt.: 84 % avec les caractéristiques suivantes:

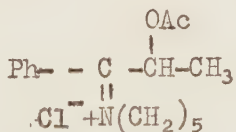
$$n_{D,20} = 115-118^\circ$$

Spectre I.R. $\nu_{\text{C=O}} = 1751$; $\nu_{\text{C=C}} = 1651 \text{ cm}^{-1}$

Spectre R.M.N.: $-\text{CH}_3$: $\delta = 1,84$ et $1,62$ ppm (deux raies); O-CO-CH_3 : $\delta = 2,24$ et $2,01$ ppm (deux raies); $\text{N}(\text{CH}_2)_5$: $\delta =$ entre $2,85-2,55$ et $1,62-1,28$ ppm. (deux massifs); C_6H_5 : $\delta =$ entre $7,40-7,05$ ppm dont l'intensité est de 3, 3, 4. 6. et 5. respectivement. Ce spectre montre que c'est un mélange de deux isomères cis et trans.

Analyse: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ Calc. %: C 74,09 H 8,16 O 12,34 N 5,40
73,94 7,99 12,55 5,51

2. PREPARATION DE SEL D'IMMONIUM



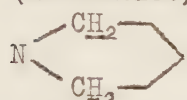
10 g d'acétate d'énol 6₃₀ en solution dans 300 cm³ d'éther de pétrole (fraction 40-50°) anhydre sont placés dans un tricol de 500 cm³ et agités par un agitateur magnétique. Le ballon est protégé de l'humidité par un tube de

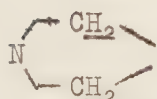
chlorure de calcium. Le contenu du ballon est soumis à un courant lent d'acide chlorhydrique bien desséché. Il se forme doucement un solide blanc en suspension dans l'éther. Dès la fin de la réaction, le solide précipite et le courant d'acide est arrêté. (Si l'on n'arrête pas le barbotage d'HCl, les cristaux blancs formés se prennent en masse, ce qui arrête tout de suite l'agitation et on n'arrive pas à séparer le produit pur; il faut donc que l'agitation continue à la fin de la réaction). Les cristaux ainsi formés sont rapidement filtrés et l'éther qui reste avec les cristaux est évaporé sous vide partiel, dans un dessiccateur. Le solide obtenu est extrêmement hygroscopique et doit être conservé à l'abri de l'humidité. On obtient ainsi quantitativement le sel d'

Ammonium 6₃₁, avec les caractéristiques suivantes:

Spectre I.R.: $\nu_{C=O} = 1740 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N.: $\text{CH}-\text{CH}_3$: $\delta = 6,11 \text{ ppm}$ (un quadruplet); $\text{CH}-\text{CH}_3$: $\delta = 1,85 \text{ ppm}$ (un doublet); $\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$: $\delta = 2,13 \text{ ppm}$ (une raie); C_6H_5 : $\delta = 7,70 \text{ ppm}$ (une raie)

 : $\delta = \text{entre } 4,90-4,60 \text{ et } 4,30-4,00 \text{ ppm}$ (deux raies larges);

 : $\delta = 2,10-1,70 \text{ ppm}$ (solvant CCl_3D Référence T.M.S.)

Ce sel s'hydrolyse immédiatement et fournit quantitativement l' α -acétoxy-acétophénone, identifiée par ses propriétés optiques et par chromatographie gazeuse à l'aide d'un échantillon authentique.

3. L'ACTION DU METHANOL SUR LE SEL D'AMMONIUM 6₃₁

On place 10 g de sel d'ammonium 6₃₁ avec 10 cm³ de méthanol, dans un ballon de 25 cm³ hermétiquement bouché. Ce mélange, abandonné pendant 48 heures à température ordinaire, fournit, avec un rendement de l'ordre de 60 %, l' α -pipéridinophénylacétone, identifiée par comparaison de ses caractères spectraux avec ceux d'un échantillon authentique.

Les composés non basiques et basiques sont séparés selon la méthode habituelle, par un passage en milieu acide et basique. Le composé dioxannique est séparé par cristallisation et les deux méthoxycétones sont purifiées par distillation.

On isole ainsi, avec un rendement de l'ordre de 20 % un mélange d' α -méthoxy-propionophénone et d' α -méthoxy-phénylacétone, et de l'ordre de 10 % de diméthoxy-2,5 diphényl-2,5 diméthyl-3,6 p. dioxane, identifié de la même manière, avec des échantillons authentiques.

La même expérience, effectuée à froid (-5°) et pendant 3 jours, fournit, avec un rendement de l'ordre de 70 %, la dioxane 6_{33} et 10 % d'aminocétone 6_{28} .

4. ACTION DE LA PIPÉRIDINE SUR LE SEL D'IMMONIUM 6_{31}

A une suspension de 6 g (0,02 mole) de sel d'immonium 6_{31} dans l'éther (20 cm³), on ajoute 1,7 g (0,02 mole) de pipéridine à -5° . Une vive réaction se produit. On obtient, après distillation du produit brut obtenu après la séparation du chlorhydrate et évaporation du solvant, 2,4 g d'acétate d'énol 6_{30} , identifié de la manière décrite pour les autres composés. Il faut noter que l'identification par la chromatographie gazeuse de ce composé n'est pas possible à cause de son instabilité vis-à-vis de la chaleur.

5. RÉDUCTION DU SEL D'IMMONIUM

A une suspension de 0,02 mole (6 g) de sel d'immonium 6_{31} dans 25 cm³ d'éther anhydre refroidi à -10° , on ajoute lentement une solution de 0,02 mole (0,8 g) d'aluminohydruure de lithium dans 100 cm³ d'éther. L'addition terminée, on hydrolyse le mélange avec une solution à 20 % SO_4H_2 . La couche étherée est séparée. La phase aqueuse est neutralisée par une solution de KOH à 10 %. Il se forme un composé solide qui est recristallisé dans l'éther de pétrole. On obtient 3 g de pipéridino-1 phényl-1 propanol-2, identifié avec le produit obtenu par réduction d' α -pipéridino-phénylacétone au moyen d' AlH_4Li , par ses caractères optiques et son point de fusion. $F = 79^{\circ}$ (Bloc Kofler).

6. PRÉPARATION DE PIPÉRIDINO-1 PHÉNYL-1 PROPÈNE-1

Ce composé a été préparé à partir de propionophénone et de pipéridine, selon la méthode de STORK et coll. (98), avec un rendement de l'ordre de 85 %.

$M_{0,1} = 84^{\circ}$.

Spectre I.R.: $\nu_{C=C} = 1634 \text{ cm}^{-1}$

Spectre de R.M.N.: CH : $\delta = 4,60 \text{ ppm}$ (un quadruplet); $=C-\text{CH}_3$: $\delta = 1,57 \text{ ppm}$ (un doublet); C_{6H_5} : $\delta = 7,10-7,02 \text{ ppm}$

Analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}$ Calc. %: C 83,52 H 9,51 N 6,95

83,43 9,77 7,01

7. OXYDATION DU PIPÉRIDINO-1 PHÉNYL-1 PROPÈNE-1

7.1 Oxydation par acide p.nitroperbenzoïque

Nous avons repris la méthode de J.J. RIEHL (39), mais le solvant est CCl_3H .

9 g d'acide p-nitroperbenzoïque (0,05 mole) ont été mis en suspension dans 100 cm^3 de chloroforme anhydre, et refroidis à -10° . L'addition de 10 g (0,05 mole) de pipéridino-1 phényl-1 propène-1 en solution dans 30 cm^3 de chloroforme est effectuée entre -10 et -8° . A la fin de l'addition, le contenu du ballon se solubilise et forme un liquide rouge. Le mélange ainsi obtenu est laissé en contact pendant 24 heures à -5° . Il se forme doucement un précipité et le test au papier amidonné d'iodure de potassium indique la consommation totale du réactif. Le solide est filtré. Après l'évaporation du solvant, le résidu est dissous dans une solution à 20 % d'HCl et les composés non basiques sont extraits à l'éther. Après neutralisation de la phase aqueuse par une solution à 20 % de KOH, à froid, il se forme un précipité très peu soluble dans l'éther. La partie soluble dans l'éther est lavée à l'eau alcaline et séchée sur SO_4Na_2 . Après évaporation du solvant, il se forme un liquide visqueux qui est extrait à l'éther de pétrole. (Le résidu n'est pas recherché). Par distillation des composés solubles dans l'éther de pétrole et rectification, on obtient 1 à 2 g d' α -pipéridino-phénylacétone identifiée avec un échantillon authentique par ses spectres I.R. et de R.M.N. et par chromatographie gazeuse.

7.2. Oxydation par l'eau oxygénée

La réaction est effectuée de la même manière que la réaction ci-dessus. On obtient principalement de la propiophénone et de 0,5 à 1 g d' α , α -pipéridino-phénylacétone. Il se forme quelques milligrammes d'un solide qui n'a pas été étudié.

7.3. Oxydation par l'hydropéroxyde de tertibutyle

L'oxydation a été effectuée avec les mêmes quantités des deux réactifs et de solvant que pour l'expérience 1. Le chloroforme est remplacé par du méthanol et par du benzène. Mais les meilleurs résultats sont obtenus dans le cas du chloroforme.

. à une solution de 4,5 g (0,05 mole) d'hydropéroxyde de tertibutyle fraîchement distillé dans 50 cm³ de chloroforme et refroidi à 0°, on ajoute doucement 10 g (0,05 mole) de pipéridino-1 phényl-1 propène-1. L'augmentation de la température est très faible. Le mélange est laissé en contact, en agitation, à la température ambiante (18°). L'évolution de la réaction est contrôlée par spectre de R.M.N. du mélange qui montre la diminution progressive des raies appartenant aux composés de départ et l'augmentation simultanée des raies d' α -pipéridino-phénylacétone. Il ne montre pas l'existence d'un amino-époxyde, l'intermédiaire probable de cette oxydation. Au bout de 24 heures, le mélange est constitué de 46 % d'énamine de départ, et de 54 % de la cétone α -aminée. Le solvant et le reste d'hydropéroxyde sont chassés sous pression réduite. Le résidu est dissous dans 50 cm³ d'une solution aqueuse à 20 % d'HCl. Après 24 heures de contact, l'énamine est complètement hydrolysée. Après la séparation des composés basiques, selon la technique habituelle, on obtient, par distillation, 3,9 g d' α -pipéridino-phénylacétone analytiquement pure. Rdt.: 37 %. Le rendement sera de 69 % si l'on tient compte de 46 % d'énamine qui n'ont pas encore réagi.

Il faut noter que le benzène et le méthanol ne sont pas de bons solvants pour cette réaction qui est très lente dans ces deux solvants.

CONCLUSION

Au cours de ce travail, nous avons d'abord préparé par des méthodes connues une série de cétones et alcools dichlorés nouveaux pour la plupart. Les alcools dichlorés qui possèdent leurs halogènes en position benzylique, $\text{Ph-CCl}_2\text{-CH(OH)-R}$, présentent une propriété très inattendue: par chauffage modéré ils perdent HCl pour former des chlorocétones (ou aldéhydes R=H). Nous avons pu montrer que cette réaction était provoquée par la formation primaire d'un émol chloré: Ph-CCl=C(OH)-R .

Tous les alcools dichlorés sont facilement attaquables par la soude ou la potasse et forment des chloro-époxydes avec de bons rendements. Ce type de composés était presque inconnu. Ils sont assez peu stables et se transposent par chauffage en chlorocétones ou chloroaldéhydes, avec migration de l'atome de chlore. Les acides accélèrent cette transposition.

Ceux d'entre eux dont le chlore est benzylique subissent une réaction plus complexe si le milieu contient un acide. A côté du composé chlorocarbonylé normal, par migration de chlore, on trouve son isomère où les groupes CHCl et C=O sont intervertis, c'est-à-dire que le chlore reste en place. Nous avons pu démontrer que le composé anormal résulte d'une addition d'acide sur le chloro-époxyde avec le retour à l'alcool dichloré ou à un alcool analogue, suivie de sa transformation en émol chloré et en aldéhyde ou cétone.

Nous avons examiné l'effet de différents réactifs sur ces époxydes. La réaction la plus importante est celle des amines secondaires; celles-ci conduisent à des aminocétones dont le groupe amine est placé sur le carbone époxydique qui n'était pas chloré. Avec le type $\text{R} - \text{CH} \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{array} \text{CHCl}$ en particulier,

on a ainsi pu obtenir dans de bonnes conditions des amino-aldéhydes $R - CH(NR_2) - CHO$, malgré leur grande instabilité qui provoque leur transposition en aminocétones $R - CO - CH_2NR_2$. Cette transposition était déjà connue. Nous avons pu montrer qu'elle est soumise à une catalyse acide. Nous avons pu étendre cette transposition à des aminocétones, capables de former des isomères, également par catalyse acide.

Pour toutes ces réactions, nous avons pu discuter et quelquefois démontrer le mécanisme.

BIBLIOGRAPHIE

1. E.E. BLAISE, Bull. Soc. chim., 1915, 14, 728
2. WITTORF, Chem. Cen., 1900, 2, 29-30
3. J.J. VERHANC et G.F. HENION, J. amer. chem. Soc., 1938, 60, 1711
4. S. GOLDSCHMIDT, R. ENDRES et R. DIRSCH, Ber., 1925, 58, 572
5. T. BERGKVIT, C.A., 1947, 41, 5119 g
6. D. VALDESCO, Bull. Soc. chim., 1891 (3), 6, 830
7. D.P. WYMAN et P.R. KAUFMAN, J. org. Chem., 1964, 29, 1956
8. FAWORSKY, J. Pr. Chem., 1895, 51, 533
9. A. AVY, Bull. Soc. chim., 1931, 49, 478
10. R. NOURI-BIMORCHI, Bull. Soc. chim., 1965, 3178
11. CLAISEN, Ber., 1878, 12, 630
12. A.V. WACEK, K. KU⁴PZL et A.V. BEZARD, C.A., 1943, 37, 4711₃; Ber., 1942, 75,
1348
13. GILMAN et SCHULZE, J. amer. chem. Soc., 1925, 47, 250
14. M. JULIA et H. BAILLARGE, Bull. Soc. chim., 1959, p. 830
15. J. VENE, Bull. Soc. chim., 1945, 12 (5), 506-516
16. M.S. OECONOMIDES, C.R. Acad. Sci., 1881, 92, 1235
17. HELFERT, P.A. GROLL et G. HELFME, C.A., 1906, 30, 1067₆
18. V.F. MARTINOV et M.I. TITOV, Zh. Obshch. Kim., 1962, 32, 319
19. R.M. McDONALD et P.A. SCHWAB, J. org. Chem., 1964, 29, 2459
20. MICOVIC, Lithium Aluminium Hydride in organic Chemistry, Izdavačko Produzece,
Belgrade, 1955, p. 107
21. M.L. JOSIEN et P. PINEAU, C.R. Acad. Sci., 1960, 250, 2559
22. A. WOHL, Ber., 1908, 41, 3599
23. E. DEMOLE, Ber., 1876, 9, 45
24. L. HENRY, C.R. Acad. Sci., 1906, 142, 131
25. L. YODER, J. amer. chem. Soc., 1923, 45, 475
26. A. AVY, Bull. Soc. chim., 1931, 49, 12 et 514
27. A. KIRRMANN et P. DUHAMEL, C.R. Acad. Sci., 1960, 250, 3334

28. P. DUHAMEL, Thèse Sciences Physiques, Paris, 1961
29. J. BOESEKEN, F. TELEGEN et M. PLUSJE, Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 1928, 57, 73
30. C.R. DICK, J. org. Chem., 1962, 27, 272
31. NORD, Ger. 434.728, oct. 5 1926; Chem. Cent., 1926, 2, 2845
32. YEART SEN, J. Indien chem. Soc., 1924-25, 1, 1 Chem. Cent., 1925, 1, 537
33. F. BERGMANN, A. KALMUS et E. BREUR, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 4540
34. A. WOHL et H. ROTH, Ber., 1907, 40, 212-18
35. F. TATIBOUET, Thèse Sciences Physiques, Paris, 1959
36. IOSITCH, J. Rus. phys. chem. Soc., 1906, 36, 1557
37. P. DUHAMEL et R. NOURI-BIMORTHI, C.R. Acad. Sci., 1964, 258, 3872
38. T. WESTON, J. TAYLOR et L. FORSCY, J. chem. Soc., 1930, 2272
39. J.J. RIEHL, Thèse Sciences Physiques, Strasbourg, 1963
40. FRILESCHAJEW, Ber., 1926, 59, 194
41. a) M. MOUSSERON, F. WINTERNITZ et R. JACQUIER, C.R. Acad. Sci., 1946, 253, 1014;
b) M. MOUSSERON et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1950, p. 698
42. A.A. DURGARYAN et S.A. TITANYAN, C.A., 1961, 21084 c
43. R.M. McDONALD et P.A. SCHWAB, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 4004
44. Ch. DUFRAISSE, C.R. Acad. Sci., 1921, 172, 162
45. A. WURTZ, Ann. Chim., 1863, (3) 69, 326
46. Ch. WALLING et P.S. FREDRICKS, J. amer. chem. Soc., 1964, 84, 3330
47. H. GROSS et A. REICHE, Deutsch. Patentamt, 1084707, 1960; C.A., 1961, 55, 23562c
48. M. ZEIF et C.H. SCHRAMM., Chem. and Ind., 1964, 16, 660
49. ESCAMBA CHEMICAL CORPORATION, C.A., 1959, 3240g; Brevet U.S., 2824112 (18.2.1958)
50. A. SABANEJEFF, Ann. Chem., 1883, 216, 268
51. H.O.L. FISCHER et C. TOUBE, Ber., 1927, 60, 1704
52. A. WOHL, Ber, 1908, 41, 3601
53. E.D. BERGMANN, Bull. Soc. chim., 1965, 2676
54. Organic Reactions, vol. 5, p. 119
55. L. J. BELLAMY, The Infra-Red Spectra of complex Molecules, Methuen and Co Ltd, Londres et Wiley, New York, 1ère édit., 1954, p. 102

56. F. DRUESNE, C.R. Acad. Sci., 1964, 258, 6453
57. J.M. LEHN et J.J. RIEHL, Mol. Phys., 1964, 8, 33
58. R.N. McDONALD et T.E. TABOR, Chem. Comm., 1966, 655
59. C.L. STEVENS, E. PARKAS et B. GILLIS, J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 2695
60. C.L. STEVENS et B.V. ETTLING, J. amer. chem. Soc., 1955, 77, 5412
61. R.E. PARKER et N.S. ISSACS, Chem. Rev., 1959, 59, 737
62. J. CANTACUZENE et D. RICARD, Tetrahedron Letters, 1966, 2237
63. V.F. MARTYNOV et G. OLIAN, Zhur. Obshsc. Kim., 1958, 28, 592; C.A., 1958, 52, 17225
64. J.A. DEYRUP et R.B. GREENWALD, Tetrahedron Letters, 1966, 5091
65. J.F. DUPIN, Thèse Sciences Physiques, Paris, octobre 1966.
66. TEMNIKOV et KROPACHEVA, Zh. obshch. Kim., 1949, 19, 1917; C.A., 1950, 44, 1929
- 67^a. A. KIRRMANN et H.I. JOSCHEK, Bull. Soc. chim., 1963, 1681
- 67^b. A. KIRRMANN et F. DRUESNE, Bull. Soc. chim., 1964, 1098
68. C.L. STEVENS et B. GRILLIS, J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 3448
69. E. FISCHER, Ber., 1895, 28, 1161
70. A. KIRRMANN, P. CHANCEL, M. VIGNALON et F. FEDERLIN, Bull. Soc. chim., 1950, 707
71. C.L. STEVENS et C.H. CHANG, J. org. Chem., 1962, 27, 4392
72. A. KIRRMANN, R. FREYMAN et P. DUHAMEL, Bull. Soc. chim., 1961, 1238
73. A. KIRRMANN, Bull. Soc. chim., 1961, 657
74. A. LAWSON et H.V. MERLEY, J. chem. Soc., 1955, 1695
75. E.F. JENNEY et A. MELZEN, Tetrahedron Letters, 1966, 3507
76. A. KIRRMANN, L. DUHAMEL et P. DUHAMEL, Bull. Soc. chim., 1966, 1732
77. L. DUHAMEL, P. DUHAMEL et R. NOURI-BIMORGH, Bull. Soc. chim., 1967, 1186
78. L. DUHAMEL et P. DUHAMEL, Observation inédite
79. A. KIRRMANN, Ann. Chim., 1929, 11, 223
80. M. MOUSSERON, R. JACQUIER et M. MOUSSERON-CANET, Bull. Soc. chim., 1952, 1042
81. A. KIRRMANN, P. DUHAMEL et R. NOURI-BIMORGH, Bull. Soc. chim., 1964, 3264
82. R. NOURI-BIMORGH, C.R. Acad. Sci., 1966, 262, 759

83. A. BISCHLER, Ber., 1892, 25, 2860
84. C. STEVENS, H. HANSON et G. TAYLOR, J. amer. chem. Soc., 1966, 88, 2769
85. K.L. NELSON, J.C. ROBERTSON et J.J. DUVALL, J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 684
86. P.L. JULIAN, E.W. MEYER, A. MAGNANI et W. COLE, J. amer. chem. Soc., 1945, 67, 1203
87. C. STEVENS, R.D. ELLIOT et B.L. WINCH, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 1465
88. F. DRUESNE, Thèse Docteur-Ingénieur, Paris, 1965
89. L. VIO, Thèse Docteur-Ingénieur, Paris, 1964
90. A. KIRRMANN, P. DUHAMEL et R. NOURI-BIMORCHI, Ann. Chim., 1966, 691, 33
91. C.A. GROBE et S. WINSTEIN, Helv. chim. Acta, 1952, 35, 782
92. D.H. BARTON, Bull. Soc. chim., 1956, 976
93. C. STEVENS et Coll., J. org. Chem., 1966, 31, 2601
94. CROMWELL, Chem. Rev., 1946, 177
95. C. STEVENS, J. DYKSTRA, J. amer. chem. Soc., 1950, 76, 4402
96. A. KIRRMANN et J.J. RIEHL, C.R. Acad. Sci., 1956, 243, 808
97. K.L. NELSON et R.L. SEINFELD, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 5957
98. G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOVIZ et R. TERELL, J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 707
99. J.J. RIEHL, Communication personnelle
100. I. ELPHIMOFF-FELKIN, Bull. Soc. chim., 1962, 653

